

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.030

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190226.1549.008.html>(2019-02-27)

## N-甲基-D-天冬氨酸受体分布与功能研究进展\*

毕 翻 综述,魏 娜<sup>△</sup> 审校

(贵州医科大学病理学教研室,贵阳 550004)

**【摘要】** N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体是由不同亚基组成的异四聚体,它主要参与哺乳动物学习记忆、突触可塑性、兴奋性神经毒性等生理病理过程。当突触内外 NMDA 受体出现分布及表达异常的情况,会导致神经系统发生严重的功能紊乱。研究 NMDA 受体分布及表达,探讨其功能变化,将为临床治疗相关疾病提供一个新方向。本文就 NMDA 受体结构、分布、生理功能等方面对其进行综述。

**【关键词】** NMDA 受体;学习记忆;突触可塑性;兴奋性神经毒性

**【中图分类号】** R741.02 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2019)12-2107-04

兴奋性氨基酸受体是哺乳动物中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质受体,负责调节神经系统功能,其中谷氨酸(Glu)含量最为丰富。Glu 受体分为离子型和代谢型。离子型 Glu 受体又分为 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和非 NMDA 受体( $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体、代谢性谷氨酸受体、L-2-氨基-4-磷丁酸受体、海人藻酸受体)<sup>[1]</sup>。其中,NMDA 受体是 Glu 受体的主要亚型。NMDA 受体参与学习记忆、树突和轴突结构发育、突触可塑性、神经系统退行性疾病等生理病理过程。NMDA 受体的分布及表达异常,影响突触信息的传递和处理,进而导致神经功能异常。本文对 NMDA 受体的结构分布、生理功能和介导的兴奋性神经毒性进行阐述。

### 1 NMDA 受体的结构及分布

NMDA 受体是由不同亚基构成的异四聚体。其基本组成亚基有 3 种,即 NR1、NR2(NR2A-2D)、NR3(NR3A、NR3B)<sup>[2]</sup>。其中,NR1 亚基是基本功能亚单位,是 NMDA 受体拥有细胞膜受体功能的必需成分<sup>[3]</sup>。NR1 亚基的缺失,将严重影响 NMDA 受体的功能。NR1 亚基通过与 NR2 亚基结合,才能形成高度活性功能的 NMDA 受体通道,调节  $Ca^{2+}$  的内流<sup>[2,4]</sup>。此外,NR1 亚基上存在 NMDA 受体激动剂之一的甘氨酸(Gly)结合位点。NMDA 受体的激活需要激动剂 Gly 的辅助。而 NR2 亚基是 NMDA 受体的调节亚单位。NR2 亚基分为 NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D 4 种。NR2 亚基在很大程度上决定 NMDA 受体激动剂亲和力、单通道电导、 $Ca^{2+}$  渗透性和  $Mg^{2+}$  敏感度的敏感性等生理功能<sup>[5]</sup>。除此之外,NR2 亚基上有 Glu 结合位点。Glu 储存在突触囊泡内,当神经元去极化,囊泡内的 Glu 以  $Ca^{2+}$  的依赖方式释放至突触间隙,与突触后的 NMDA 受体结合发

挥功能,因而 NMDA 受体的功能受 NR2 亚基与兴奋性氨基酸结合量的影响。NR2A 和 NR2B 与 Glu 的亲和力普遍比 NR2C 和 NR2D 2 种亚基强,因此临床研究相对集中于 NR2A 和 NR2B 2 种亚基。而 NR3 亚基是较晚发现的亚单位,主要发挥神经保护的功能。NR3 亚基同 NR1 亚基形成的二聚体,对  $Mg^{2+}$  敏感性高,通过降低 NMDA 受体的单通道电导和  $Ca^{2+}$  渗透性,抑制 NMDA 受体的活性,从而减少 NMDA 受体过度活化引起的兴奋性神经毒性<sup>[6]</sup>。一般观点认为,一个功能性的 NMDA 受体通常是 1 个四聚体离子通道,由 2 个必需亚基 NR1 和 2 个调节亚基 NR2(A-D)组成<sup>[7]</sup>。在静息电位状态下,NMDA 通道被  $Mg^{2+}$  阻滞,功能受到抑制。当突触后膜去极化伴 Glu 和 Gly 激动剂与 NMDA 受体相应位点结合,NMDA 通道开放, $Ca^{2+}$ 、 $K^{+}$  等阳离子进出细胞内,维持神经元功能。

NMDA 受体主要分布在神经系统,但是各亚基在时间和空间上分布表达却存在着特异性。NR1 亚基在中枢神经系统广泛表达,在整个脑发育的过程中都发挥重要作用。NR1 在出生时各区表达较低,20~30 d 达到成年水平,而成年后高水平分布在海马。与 NR1 不同的是,NR2 亚基会随着脑发育不断发生变化。在 NR2 家族中,NR2A 主要分布在端脑、丘脑等部位。NR2A 在出生后 2 周基本检查不到任何变化,之后部分代替 NR2B 直至大脑成熟。NR2B 主要分布在皮层和海马、纹状体等部位均有分布。在发育早期,NR2B 在所有的 NR2 亚基中表达最强,出生后 2 周达到高峰,又稳步下降<sup>[8]</sup>。由于其分布位置的特殊性,NR2B 被认为是与学习记忆密切相关的 NMDA 受体亚基类型,其表达下降往往伴随记忆力的下降。NR2C 出现较晚,主要在小脑表达。NR2D 广泛分布

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560512);贵州医科大学博士启动基金项目(院博合 J 字 2014[004]号)。 作者简介:毕翻(1993—),在读硕士,主要从事地方病理方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1838228300@qq.com。

于成年哺乳动物的前脑、脑干等部位,在出生后的 18 d 达到高峰<sup>[5]</sup>。在 NR3 家族中,NR3A 较 NR3B 分布广泛。NR3A 在大脑皮质、海马、中脑的表达量较高,在出生后表达逐渐下调<sup>[9]</sup>;NR3B 主要分布在运动神经上,在前脑、海马等部位也有所表达<sup>[10]</sup>。

突触是 Glu 释放的部位,也是神经元信息传递的关键部位。在一些研究中表明,突触内外的 NMDA 受体失衡是某些神经系统疾病的重要发病机制之一,因此 NMDA 受体在突触表达成为研究热点。起初,人们认为 NMDA 受体仅存于突触后致密部(PSD)。随着研究的深入,学界发现 NMDA 受体还存在 PSD 以外的部位,于是称前者为突触上 NMDA 受体,后者为突触外 NMDA 受体。突触 NMDA 受体数量和部位并非一成不变。随着大脑发育成熟,突触 NMDA 受体亚单位发生迁移。在突触上,NR2A 分布较 NR2B 广泛;而突触外,NR2B 分布较 NR2A 广泛<sup>[7]</sup>。NR2B 主要存在突触外细胞膜,可以引起  $Ca^{2+}$  持续缓慢内流, $Ca^{2+}$  超载,活化突触外的 NMDA 受体,导致钙稳态失衡及神经元细胞损伤<sup>[11]</sup>。而突触内的 NR2A 可引起短暂快速的  $Ca^{2+}$  内流,提高细胞兴奋性,因此,突触内 NMDA 受体具有神经保护作用,而突触外 NMDA 受体通过激活相应的信号转导通路诱导细胞变性甚至死亡<sup>[12]</sup>。对阿尔兹海默病等神经退行性疾病机制的研究也证实了突触内外 NMDA 受体失衡参与神经退行性疾病发病过程的观点<sup>[13]</sup>。因此,研究 NMDA 受体在突触内外分布的改变可以为神经退行性疾病治疗提供新的思路。

## 2 NMDA 受体生理功能

**2.1 突触可塑性** 突触是神经冲动由一个神经元传递到另一个神经元的部位,是信息传递的桥梁。突触前神经元释放 Glu,通过突触后的 NMDA 受体结合,将信号传递到突触后膜,使突触后电流(EPSC)增加,产生一系列生化联级反应,导致突触可塑性。此外,一些实验研究发现,突触出现轮廓改变和损伤可引起认知功能下降。由此可见,突触的形态和结构对于维持突触的功能有重要意义。

突触可塑性是指突触功能随形态发生变化,长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)是突触可塑性的两种表现形式。在海马区,高频的刺激引起突触后膜的 NMDA 受体活化,提高信息传递效率,诱导 LTP 的形成,反之则引起 LTD。LTP 是学习记忆的基础,更是被认为是评价突触可塑性的重要指标,因此 LTP 一直是研究的焦点。LTP 的诱导主要包括:(1)突触后膜去极化;(2)NMDA 受体激活;(3) $Ca^{2+}$  内流。研究显示,NMDA 受体在介导中枢神经系统突触兴奋性传递中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。NMDA 受体激活,解除  $Mg^{2+}$  对  $Ca^{2+}$  的阻滞, $Ca^{2+}$  内流入突触后膜,从而诱导 LTP。 $Ca^{2+}$  大量内流的同时,促进 CaMK II 的表达激活,从而通过 CaMK II 的磷酸化使 NMDA 受体的磷

酸化程度增加,提高突触信号传递的有效性<sup>[15]</sup>。海马区存在两种形式 LTP,即依赖于 NMDA 受体的 LTP 和不依赖于 NMDA 受体的 LTP。与 NMDA 受体介导的 LTP 不同的是,不依赖于 NMDA 受体的 LTP 不需要高频的刺激,而是经电压依赖的  $Ca^{2+}$  通道(VDCC)增加  $Ca^{2+}$  内流发挥作用<sup>[16]</sup>。但是,海马区主要以 NMDA 受体介导的 LTP 为主。

NR2 亚基上有 Glu 结合位点和细胞内 C-末端结构域,通过与突触后蛋白相互作用,调节 NMDA 受体作用,其中 NR2A 和 NR2B 是 NR2 家族中重要的两个亚型,在大脑皮层特征性发育中具有重要意义。然而目前的研究中,NR2A 和 NR2B 在突触可塑性的作用仍存在较大争议。LI 等<sup>[17]</sup>选择性抑制 NR2B 没有达到阻止 LTP 诱导的作用,然而选择性抑制 NR2A 却抑制了 LTP 的产生,结果表明 NR2A 有助于 LTP 的诱导。但 BALLESTEROS 等<sup>[18]</sup>却认为相比 NR2A,NR2B 更能促进  $Ca^{2+}$  内流,通过与 CaMK II 作用促进 LTP 长时间维持,而 NR2A 只能促进 LTP 短暂的维持。目前,对于哪种亚单位在 LTP 的诱导中发挥主要作用尚无定论,需进一步研究证实。

**2.2 学习记忆** 海马是大脑边缘系统重要组成部分,海马结构受损,动物维持记忆的能力也将下降。海马的神经细胞突触后膜存在大量的 NMDA 受体,因此 NMDA 受体被认为是学习和维持记忆的重要物质。研究人员发现,大脑的记忆力下降与大脑海马区 NMDA 受体表达异常有关<sup>[19]</sup>。

Morris 水迷宫是用于评价学习和记忆的经典实验,现在广泛应用于研究动物的空间学习记忆能力。其中,逃避潜伏期是判断记忆能力的一个重要指标。逃避潜伏期越长,动物的记忆力受损程度越严重<sup>[20]</sup>。赵宝敏等<sup>[21]</sup>通过永久性结扎双侧颈总动脉方法建立血管性痴呆大鼠模型进行的研究发现,与正常大鼠相比,痴呆大鼠在 Morris 水迷宫试验中的逃避潜伏期明显延长。此外,Western blot 检测结果显示 NR1、NR2A、NR2B 蛋白表达明显下降。反之,NMDA 受体过度表达, $Ca^{2+}$  大量内流超载,致使神经元损伤,最终也会导致学习和记忆力水平下降<sup>[19]</sup>。这充分说明 NMDA 受体与学习记忆的密切联系。

NR1 亚基是 NMDA 受体的基本功能亚单位。NR1 亚基的减少将影响 NMDA 受体的整体数量。NR2 亚基是 NMDA 受体的调节亚单位,其在机体中的表达与大脑记忆、认知功能密切相关,被称为“聪明基因”的 NR2B 与学习记忆关系更为密切。NR2B 亚基不能单独发挥功能,只能通过和 NR1 亚基形成异四聚体才能发挥功能。NR2B 亚基激活后,通过 CaMK II 作用促进 LTP 的形成,LTP 反过来促进 NR2B 的表达,从而增强学习记忆的功能<sup>[15]</sup>。LTP 是学习和记忆的基础。在病理条件下,NMDA 受体表达异常,NMDA 受体反应性降低抑制了 LTP 的诱导,

影响记忆和认知功能。近年研究发现,在衰老大鼠中 NR2B 表达下降且伴随记忆缺陷<sup>[22]</sup>。随着年龄增长, NR2B 减少并逐渐被 NR2A 取代,诱导 LTP 的功能受损。

**2.3 疼痛** 疼痛是一种不愉悦的主观感受,常常伴有实质或潜在的组织器官损伤。研究发现, NMDA 受体不仅在神经系统广泛表达,且沿着疼痛途径分布。NMDA 受体在病理状态下与诱发和维持疼痛有密切联系。雌激素、脑源性神经营养因子(BDNF)、丝氨酸等物质在 NMDA 介导的疼痛反应中发挥了重要作用。

雌激素是维持女性第二性征的主要物质,通过调节体内氧化还原平衡发挥神经保护作用。雌激素与雌激素受体结合后,可能参与促进 NMDA 受体激活和 Glu 释放的过程。DENG 等<sup>[23]</sup>建立大鼠慢性坐骨神经损伤慢性神经痛模型,研究结果表明机体雌激素水平的上升会增加 NMDA 受体通道的开放性,促进  $Ca^{2+}$  内流,导致机体对机械和物理的刺激更敏感。

BDNF 是一种小分子多肽物质,在中枢神经系统成熟过程中参与突触的形成和重构,又可以通过突触前和突触后机制改变突触传递的效能,从而对神经结构和功能可塑性发挥调节作用。ZHANG 等<sup>[24]</sup>通过福尔马林诱导大鼠炎症模型,研究显示 BDNF 触发其下游信号级联 PI3K/mTOR,活化 NR2B 表达,参与疼痛突触可塑性是炎症疼痛程度增加的原因。

而近年的研究发现, NMDA 受体磷酸化参与慢性疼痛产生的病理过程。NMDA 受体通过一些蛋白激酶(PKA、PKC 等)作用解除  $Mg^{2+}$  的阻滞,使得 NMDA 受体磷酸化信号增强,提高机体对疼痛的敏感性<sup>[25]</sup>。其中, NR1 亚基的磷酸化增加 NMDA 内流突触的效率,促使  $Ca^{2+}$  内流,提高神经元的兴奋性,增强疼痛的表达<sup>[26]</sup>。总之, NMDA 受体与疼痛的发生密切相关。

### 3 NMDA 受体介导的兴奋性神经毒性

一般观点认为, NMDA 受体适度的活化并不会引起组织的损伤。然而, NMDA 受体活化过度 and  $Ca^{2+}$  持续内流易导致细胞内  $Ca^{2+}$  自稳态紊乱,从而引起神经元的死亡。作为神经递质的 Glu 位于突触前末梢囊泡内,它由不能通过血脑屏障的非必需氨基酸合成,而血液中的 Glu 不能通过血脑屏障,故不会引起脑组织损伤。在某些病理情况下,血脑屏障通透性增加,大量的 Glu 释放入血,作用于细胞膜上的 NMDA 受体,  $Ca^{2+}$  内流导致生理功能受损。众所周知, NR3 亚基对 Glu 不敏感,因此, NR3 亚单位和 NR1 亚单位形成的异四聚体可以抑制 NMDA 受体活性和  $Ca^{2+}$  内流,拮抗 NMDA 受体介导的神经毒性。

随着研究深入, NMDA 受体过度活化不再是引起神经元损伤的唯一因素,突触内外 NMDA 受体失衡在 NMDA 受体介导的兴奋性神经毒性充当重要角

色。研究人员发现,阻断突触上的 NMDA 受体并没有改善其引起的神经毒性作用;相反,抑制突触外的 NMDA 受体的表达可抑制神经细胞死亡,因此突触外 NMDA 受体越来越引起人们的关注。突触外的 NMDA 受体中, NR2B 占主导地位。NR2B 蛋白 C 末端与 DAPK1 作用,使 NR2B 亚单位的 Ser-1303 位点磷酸化,进而激活 NR1/NR2 受体通道的转运,介导死亡信号<sup>[27]</sup>。此外, NR2B 耦联的蛋白是 PSD-95, PSD-95 通过与 Fyn 激酶作用使 NR2 酪氨酸磷酸化,增强 NMDA 受体通道的功能,加剧神经毒性反应<sup>[28]</sup>。

更为严重的是, NMDA 受体介导的兴奋性神经毒性是引发某些神经系统退行性疾病的重要原因。阿尔兹海默症(AD)是最常见的神经退行性疾病,其最具特征性的病变是  $A\beta$  蛋白的聚集,临床上常表现为进行性记忆力和认知功能下降<sup>[29]</sup>。研究发现, AD 患者的大脑神经元细胞发生变性坏死,伴有大量自由基产生并出现突触丢失现象<sup>[13]</sup>。氧自由基具有强氧化性,与其相关产物过多集聚,对神经细胞造成毒性作用。而突触丢失将会影响神经元信息的传递,作为 Glu 受体重要类型,突触外 NMDA 受体导致的神经毒性与 AD 发生密切相关。临床研究发现 AD 患者脑内纹状体中 NMDA 受体与 Glu 的亲合力增加,突触外 NR2B 更为显著<sup>[30]</sup>。 $A\beta$  诱导神经元细胞释放 Glu,活化突触外的 NMDA 受体,触发促凋亡信号的产生<sup>[13]</sup>。此外,突触外 NMDA 受体活化抑制 ERK 通路的激活,影响细胞间信号传递,从而抑制 LTP,导致记忆受损。目前,通过使用 NMDA 受体拮抗剂虽不能完全治愈 AD,但是可以改善 AD 症状,由于其副作用较大,并没有在临床工作中得到广泛推广<sup>[30]</sup>。

综上所述, NMDA 受体是一种重要的 Glu 受体亚型,调节  $Ca^{2+}$  通道,对于维持学习记忆力和调节突触可塑性发挥了重要的作用。正常情况下,突触内外的 NMDA 受体处于平衡状态,当突触内外的平衡被打破, NMDA 受体激活,  $Ca^{2+}$  内流超载,可能引起兴奋性神经毒性,导致相关神经元功能损害。从突触内外 NMDA 受体的分布及表达切入研究 NMDA 受体介导的兴奋性神经毒性,可能为相关疾病治疗提供新的研究方向。

### 参考文献

- [1] TRAYNELIS S F, WOLLMUTH L J, MENNITI F S, et al. Glutamate receptor ico channels: structure, regulation, and function[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 405-496.
- [2] XU X X, LUO J H. Mutations of N-Methyl-D-Aspartate receptor subunits in epilepsy[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2018, 34(3): 549-565.
- [3] DING J, ZHOU H H, MA Q R, et al. Expression of NR1 and apoptosis levels in the hippocampal cells of mice treat-

- ted with MK 801[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8359-8364.
- [4] GARY J L, BRUCE A M, GABRIELA K. Effects of external and internal  $Ca^{2+}$  on unitary NMDA receptor properties[J]. *Biophys J*, 2015, 108(2):285.
- [5] BAI N, HAYASHI H, AIDA T, et al. Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity[J]. *Molecular Brain*, 2013, 6(22):1-11.
- [6] LEE J H, WEI Z Z, CHEN D, et al. A neuroprotective role of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in ischemic stroke of adult mice[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(7):C570-577.
- [7] LIU H, ZHANG Y, QI D, et al. Downregulation of the spinal NMDA receptor NR2B subunit during electroacupuncture relief of chronic visceral hyperalgesia [J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(1):197-206.
- [8] THOMAS P, STPHANE H R. Synaptic and extra-synaptic NMDA receptors in the CNS[M]. New York: Springer, 2017:19-49.
- [9] MAHFOOZ K, MARCO S, MARTINEZ-TURRILLAS R, et al. GluN3A promotes NMDA spiking by enhancing synaptic transmission in Huntington's disease models[J]. *Neurobiol Dis*, 2016(93):47-56.
- [10] MATSUNO H, OHI K, HASHIMOTO R, et al. A naturally occurring null variant of the NMDA type glutamate receptor NR3B subunit is a risk factor of schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0116319.
- [11] YANG Y, JI W G, ZHU Z R, et al. Rhynchophylline suppresses soluble  $A\beta_{1-42}$ -induced impairment of spatial cognition function via inhibiting excessive activation of extra-synaptic NR2B-containing NMDA receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2018(135):100-112.
- [12] NOVYTSKA-USENKO L V, MUSLIN V P, KRYSH-TAFOR A A. Two opposite effects of NMDA-receptors in terms of increased range of pharmacological neuroprotection in acute cerebral ischemia[J]. *Emerg Med*, 2016, 33(1):24-29.
- [13] WANG R, REDDY P H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4):1041-1048.
- [14] WANG Y, CHEN T T, YUAN Z H, et al. Ras inhibitor S-trans, trans-farnesylthiosalicylic acid enhances spatial memory and hippocampal long-term potentiation via up-regulation of NMDA receptor [J]. *Neuropharmacology*, 2018(139):257-267.
- [15] SANHUEZA M, FERNANDEZ G. CaMKII: A master functional and structural molecule in synaptic plasticity and memory[M]. New York: Springer, 2016:43-66.
- [16] HAN Y Y, WANG X D, LIU L, et al. L-type VDCCs participate in behavioral-LTP and memory retention [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017(145):75-83.
- [17] LI P, LI Y H, HAN T Z. NR2A-containing NMDA receptors are required for LTP induction in rat dorsolateral striatum in vitro[J]. *Brain Res*, 2009(1274):40-46.
- [18] BALLESTEROS J J, BUSCHLER A, KÖHR G, et al. Afferent input selects NMDA receptor subtype to determine the persistency of hippocampal LTP in freely behaving mice[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2016(8):33.
- [19] HU X Y, YANG J H, SUN Y L, et al. Lanthanum chloride impairs memory in rats by disturbing the glutamate-glutamine cycle and over-activating NMDA receptors[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018(113):1-13.
- [20] HOFSTETTER S, ASSAF Y. The rapid development of structural plasticity through short water maze training: a DTI study[J]. *Neuroimage*, 2017(155):202-208.
- [21] 赵宝敏, 张楠, 程焱. 盐酸美金刚对血管性痴呆大鼠 N-甲基-D 天冬氨酸受体的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(3):303-306.
- [22] WANG D H, JACOBS S A, TSIEN J Z. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(10):1121-1130.
- [23] DENG C, GU Y J, ZHANG H, et al. Estrogen affects neuropathic pain through upregulating N-methyl-D-aspartate receptor 1 expression in the dorsal root ganglion of rats[J]. *Neural Regeneration Res*, 2017, 12(3):464-469.
- [24] ZHANG Y G, JI F C, WANG G M, et al. BDNF activates mTOR to upregulate NR2B expression in the rostral anterior cingulate cortex required for inflammatory Pain-Related aversion in rats[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3):681-691.
- [25] LAUMET G, CHEN S R, PAN H L. NMDA Receptors and Signaling in Chronic Neuropathic Pain [M]. New York: Springer, 2017:103-119.
- [26] TANG B, JI Y P, RICHARD J T. Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat[J]. *Pain*, 2008, 137(3):540-549.
- [27] TU W H, XU X, PENG L S, et al. DAPK1 interaction with NMDA receptors NR2B subunit mediates brain damage in stroke[J]. *Cell*, 2010, 140(2):222-234.
- [28] BA M, KONG M, MA G. Postsynaptic density protein 95-regulated NR2B tyrosine phosphorylation and interactions of Fyn with NR2B in levodopa-induced dyskinesia rat models[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9):199-206.
- [29] ERIN J K, SOPHIE C, ERIC S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- $\beta$  oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018(14):1302-1312.
- [30] NAVARRIA L, ZALTIERI M, LONGHENA F, et al. Alpha-synuclein modulates NR2B-containing NMDA receptors and decreases their levels after rotenone exposure[J]. *Neurochem Int*, 2015(85/86):14-23.