

• 综 述 •

谷氨酸转运蛋白 EAAT2 参与早产儿脑损伤作用机制研究进展*

崔洁琼, 曹 婷, 陈 潜, 林子涵, 江春融, 李华妍, 熊 磊[△]

(云南中医药大学, 云南 昆明 650500)

摘要: 早产儿每年约占全世界所有新生儿的 11%, 有较高的伴发神经精神疾病、发育障碍及终身残疾的风险。谷氨酸(glutamic acid, GLU)作为重要的兴奋性神经递质, 对中枢神经系统的功能正常起重要作用。兴奋性氨基酸转运蛋白 2(EAAT2)是主要的谷氨酸转运蛋白, 负责清除高达 95%的细胞外谷氨酸, 防止神经元兴奋性毒性和过度兴奋。增强 EAAT2 表达和转运功能作为成人神经系统疾病的潜在治疗方法备受关注, 但在预防早产儿脑损伤中的作用仍有待探索。本文就 EAAT2 在早产儿脑损伤中的相关机制进行综述, 为预防早产儿脑损伤的研究提供新方向。

关键词: 早产儿; 脑损伤; 谷氨酸; 兴奋毒性; 谷氨酸转运蛋白 2; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R722.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)01-0071-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.01.013

Research Progress on the Mechanism of Glutamate Transporter Protein (EAAT2) Involved in Brain Injury in preterm infants

CUI Jieqiong, CAO Ting, CHEN Qian, LIN Zihan, JIANG Chunrong, LI Huayan, XIONG Lei

(Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Preterm infants account for approximately 11% of all births worldwide each year and can be associated with a higher risk of neuropsychiatric disorders, developmental disorders, and lifelong disabilities. Glutamic acid (GLU), an important excitatory neurotransmitter, plays an important role in the normal function of the central nervous system. Excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) is the major glutamate transporter protein responsible for the removal of up to 95% of extracellular glutamate, preventing neuronal excitotoxicity and hyperexcitability. Enhancement of EAAT2 expression and transporter function has received much attention as a potential treatment for adult neurological disorders, but its role in preventing brain injury in preterm infants remains to be explored. In this paper, we review the mechanisms related to EAAT2 in brain injury in preterm infants to provide a new direction for research on the prevention of brain injury in preterm infants.

KEY WORDS: premature infants; brain injury; glutamic acid; excitotoxicity; EAAT2; mechanism; research progress

早产(preterm birth, PTB)的临床定义为妊娠 37 周前分娩。据世界卫生组织估计, 全世界每年有 1 500 万早产儿^[1], 每 10 个活产婴儿中约有 1 个早产儿。报告显示, PTB 占全世界所有活产婴儿的 11%, 直接由 PTB 造成的并发症导致每年约 100 万婴儿死亡^[2]。近几十年来, 与 PTB 相关的死亡率随着围产期

保健和新生儿重症监护技术的改善而降低, 但存活的早产儿神经发育障碍患病率仍逐年增加^[3]。相关调查结果显示, 脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是早产儿常见的脑损伤形式, 约 15% 的幸存者后期表现出痉挛性运动缺陷, 被归类为脑瘫; 约 25%~50% 的幸存者后期可出现认知、学习障碍

收稿日期: 2022-09-23

* 基金项目: 国家自然科学基金(82074421, 82160924); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022] 75 号); 岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教函[2022]6 号); 云南省教育厅科学研究基金项目(2021Y456);

第一作者简介: 崔洁琼(1992-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医芳香疗法防治儿童神经精神疾病。

[△]通信作者: 熊磊, E-mail: xlluck@sina.com

和行为异常^[4]。Doyle 等^[5]认为妊娠期间对母体使用硫酸镁可作为预防性治疗,可将早产儿脑瘫患病风险率降低 1/3。

Lingam 等认为硫酸镁发挥神经保护作用的机制之一是通过阻断 NMDA 受体来预防谷氨酸兴奋毒性损伤^[6]。但目前尚没有针对早产儿脑损伤的有效治疗方法,因此早产儿脑损伤是目前世界范围内亟待解决的重要问题。星形胶质细胞兴奋性氨基酸转运蛋白 2 (EAAT2)作为主要的谷氨酸转运蛋白,是预防谷氨酸兴奋性毒性的潜在靶标^[7]。本文就谷氨酸转运蛋白 EAAT2 在早产儿脑损伤的相关机制进行综述。

1 早产儿脑损伤的神经病理学发展、诱因及发病机制

1.1 早产儿脑损伤的神经病理学发展 早产儿脑损伤根据神经病理学可分为^[8]: ①脑白质损伤(white matter damage, WMD), 包括脑室周围白质软化(PVL), 脑室周围白质区出血及梗死(periventricular hemorrhage or infarction, PVH-PVHI), 脑室扩张(ventriculomegaly)。WMD 是 40%以上早产儿脑损伤中最常见的特征^[9]。②非脑实质区的出血,包括脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)、蛛网膜下腔出血及脉络丛出血等。③其他部位损伤,如脑实质、小脑、脑干出血等。神经影像学技术的进步是研究儿童神经发育及围产期脑损伤神经病理学知识的关键^[10]。最初颅脑超声检查只能检测到最严重的囊性白质损伤(囊性脑室周围白质软化),其特征是深部白质坏死组织中肉眼可见的局灶性囊肿,并且对脑瘫具有高度预测性^[11]。随着 MRI 技术的发展,弥散型白质损伤已成为白质损伤的主要类型,占脑室周围白质软化病例的 90%以上,是 50%早产新生儿脑损伤的主要类型。随着围产期保健的发展,严重囊性白质损伤形式的发生率下降到低于 5%,这些白质损伤类型被视为“早产性脑病”神经病理学不同的表现形式^[12]。在过去 20 年中,先进的 MRI 技术强调脑损伤并不仅限于白质损伤,而是延伸到了深部灰质、皮层和小脑,并导致脑体积减少^[13]。在发生脑瘫和运动、认知、行为障碍的极早产儿中,小脑作为脑损伤的关键区域,小脑梗塞、萎缩和发育不良的损害普遍存在。

1.2 早产儿脑损伤的诱因及发病机制 由于脑发育、遗传易感性以及围产期不良环境影响等原因,脑

损伤在早产儿中更常见。Back^[14]等认为缺氧缺血、感染/炎症、脑发育成熟程度、合并症严重程度、性别和遗传背景均对早产儿脑损伤发病机制有一定影响,其临床表现的差异性与个体易感性相关,大量体内外证据指明 2 种可能性较大的潜在诱因,即缺氧缺血和感染/炎症。这些因素在未成熟大脑中相互作用并引发 3 种下游损伤机制:谷氨酸兴奋毒性、自由基攻击和炎症应答,其直接损害细胞组分引发细胞死亡。Volpe^[15]等认为胎龄为 24~32 周的早产儿是脑损伤的高发期,此时大脑神经元、轴突和树突发育迅速,突触、血管系统发育和髓鞘形成,快速分化的未成熟少突胶质细胞(OL)对缺氧缺血、自由基攻击、谷氨酸增加以及炎症细胞因子高度敏感,比成熟 OL 更易受到缺氧缺血、感染/炎症等的影响。

在早产儿中出现的许多神经功能障碍是由 PVL 引起的,尽管 PVL 的发病机制尚不清楚,但 Eliit 等^[16]表明体内外动物研究发现氧化应激、细胞因子介导的损伤和谷氨酸兴奋性毒性等对 PVL 的产生具有重要影响。Maragakis 等^[17]认为细胞缺氧缺血后,兴奋性神经递质谷氨酸被释放到细胞外空间,细胞中存在的离子型谷氨酸受体过度活化,诱导兴奋毒性引发细胞死亡和随后的白质病变。在大脑中,神经元和神经胶质兴奋性氨基酸转运蛋白(EAATs)在维持细胞外谷氨酸浓度低于神经毒性水平中起关键作用,其中星形胶质细胞的高亲和力和谷氨酸转运蛋白 EAAT2 (也称为溶质载体家族 1 成员 2-SLC1A2 或啮齿动物直系谷氨酸转运蛋白 1-GLT-1)的活性占谷氨酸总摄取量的 90%。EAAT2 在发育中的脑白质中广泛表达,EAAT2 的升高对神经具有一定保护作用^[18]。DeSilva 等^[19]认为 EAAT2 在早产儿 PVL 的脑组织中升高,表明它对缺氧缺血或炎症的高度反应,其活性失调也可能导致白质损伤。

2 谷氨酸兴奋毒性与早产儿脑损伤

谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,不仅对大脑的学习、认知功能和记忆功能起重要作用,还在许多神经系统疾病的发病机制中起到关键作用。大多数神经元和神经胶质细胞分布有谷氨酸受体,突出了谷氨酸对维持正常神经系统功能的重要性^[20]。Olney^[21]于 20 世纪 60 年代末首次提出谷氨酸兴奋性毒性的概念,涉及缺血性中风、创伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症

和成瘾症等几种成人病。由于胞外没有谷氨酸降解酶,在兴奋毒性期间大部分谷氨酸经“谷氨酸-谷氨酰胺循环”重新纳入突触囊泡,参与机体代谢。胞外高浓度谷氨酸若不及时清除,会使谷氨酸受体一直处于兴奋状态,突触后谷氨酸受体过度激活出现谷氨酸代谢失衡,导致谷氨酸“兴奋毒性”,兴奋毒性激活细胞凋亡程序并导致细胞死亡^[21]。受体介导的兴奋毒性脑损伤与早产儿脑室周围白质软化之间有紧密联系,当大脑缺氧缺血和感染/炎症以及遗传易感性时,大量兴奋性神经递质谷氨酸在细胞外释放,兴奋毒性和过度激活离子型谷氨酸受体引起髓鞘化,诱导其兴奋毒性细胞死亡和白质病变,白质中细胞外谷氨酸的潜在来源包括前少突胶质细胞、星形胶质细胞、神经元、室管膜细胞和脉络丛细胞^[23]。Fontana^[24]认为虽然目前针对兴奋毒性的治疗主要集中于谷氨酸受体阻断,但靶向谷氨酸转运作为通过抑制谷氨酸积聚的潜在途径可以对神经起保护作用。

兴奋毒性损伤的模式在早产脑和足月脑中不同。Volpe 等^[15]实验证据表明,早产脑中兴奋毒性损伤的主要细胞靶标是前少突胶质细胞,谷氨酸对前少突胶质细胞具有高毒性,并通过自由基攻击导致细胞死亡。Dean 等^[25]认为当以成熟少突胶质细胞为主时,大鼠中的白质更容易受到早产儿缺氧缺血的影响,缺氧缺血性脑白质损伤的模式主要取决于前少突胶质细胞的出现时间和空间分布,而不是缺氧缺血严重程度。McClendon 等^[26]研究表明在早产胎羊的中度全脑缺氧缺血模型中,前少突胶质细胞明显比皮质和尾状核的未成熟神经元更脆弱。在生理条件下,白质中谷氨酸受体的浓度是早期神经元发育的关键,有助于其快速生长和髓鞘形成。Rocha 等^[27]提出足月缺氧缺血脑病的深部灰质和感觉运动皮层的选择易损性可能与 NMDA 受体表达峰值和发育中的谷氨酸有关。因此,灰质和白质中关键谷氨酸能神经元的发育表达可能导致不同的兴奋毒性损伤模式。Back 等^[28]研究表明,在轻度白质损伤的大鼠模型中,缺氧缺血急性期观察到细胞外谷氨酸的增加。Loeliger 等^[29]研究表明,在胎羊重复脐带闭塞引起脑室周围白质损伤模型中,其损伤程度与细胞外局部谷氨酸水平相关,需要注意的是,谷氨酸浓度在损伤后的数小时内迅速增加。Dang 等^[30]研究表明在足月缺氧缺血脑损伤的仔猪模型中,基底神经节中的谷氨酸水平显示出 2 个阶段的

变化:早期前 6 h 谷氨酸水平增加后出现 12 h 的短暂轻微恢复,此现象可能由于谷氨酸转运机制具有自我保护性及星形胶质细胞中谷氨酰胺的转化;24 h 后谷氨酸水平进一步增加,可能是由于再灌注损伤引起的细胞破裂和疾病晚期谷氨酸转运的逆转。这些研究结果表明,在中度坏死性脑白质损伤的急性亚急性期中,谷氨酸稳态失调持续存在。

3 谷氨酸转运机制及高亲和力转运蛋白

3.1 谷氨酸转运蛋白功能特性 谷氨酸转运体在调节细胞外谷氨酸浓度以维持动态突触信号过程中起着重要作用。谷氨酸转运蛋白的研究经历了 3 个截然不同的阶段。第 1 阶段始于 20 世纪 60 年代末至 70 年代初,是对谷氨酸作为兴奋性神经递质作用的研究。这项研究使用底物和阻滞剂来确定转运蛋白的作用,并首次深入了解了谷氨酸转运蛋白亚型的多样性及其在调节突触传递中的作用。第 2 阶段紧随分子生物学革命,在 20 世纪 90 年代初克隆了编码谷氨酸转运蛋白的 cDNA,这一进展为开始了解转运蛋白的功能特性、转运蛋白亚型的位置以及它们在生理和病理状态中的具体作用提供了有力的工具。第 3 阶段涉及谷氨酸转运蛋白的原核同源物的晶体结构的测定,这一突破为理解和预测转运蛋白功能的分子基础提供了 1 个结构框架^[31]。谷氨酸转运蛋白家族有许多,浆膜兴奋性氨基酸转运蛋白(EAATs)属于 SLC1 转运蛋白家族,SLC1 的名称如下:EAAT1 SLC1A3;EAAT2 SLC1A2;EAAT3 SLC1A1;EAAT4 SLC1A6;EAAT5 SLC1A7。40 多年前,Jardetzky^[32]提出了转运体函数的交替访问模型,该模型为理解 EAATs 调节谷氨酸浓度方式能力的各种转运体状态提供了一个有用的概念。简言之,交替存取模型提出转运底物与转运蛋白的细胞外表面结合后转运蛋白发生构象变化,导致转运底物结合位点暴露于细胞内表面,随后在细胞内释放。据估计,在突触中谷氨酸浓度将短暂上升到低毫摩尔浓度,并激活离子型和代谢型谷氨酸受体,谷氨酸转运体的作用是快速清除突触中的谷氨酸浓度。

3.2 高亲和力谷氨酸转运蛋白 EAAT2 表达 由于细胞外不存在谷氨酸的代谢酶系统,因此细胞外过量谷氨酸的清除主要由高亲和力转运体摄取,它们分布于星形胶质细胞和神经元的细胞膜结构中^[33]。目前已知的位于细胞膜的高亲和力转运体兴奋性氨基酸转运蛋白(EAATs)家族的 5 个成员在中枢神经系统中

进行大部分谷氨酸清除,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、防止其兴奋性毒性作用以及对过量谷氨酸的转运中发挥着主要作用^[34],尤其是 EAAT1(SLC1A3,啮齿动物直向同源物 Glast)和 EAAT2(SLC1A2,啮齿动物直向同源物 Glt-1)。EAAT2 是前脑中的主要谷氨酸转运蛋白,在生理条件下,EAAT1 和 EAAT2 主要由星形胶质细胞表达并定位于成年大脑中的细胞膜中。Benediktsson 等^[35]认为 EAAT2 在发育中的海马星形胶质细胞的谷氨酸能突触附近高密度表达,其密度随着神经元活动增加而增加。

一些证据支持 EAAT2 表达及功能在维持细胞外谷氨酸稳态中具有核心作用。Tanaka 等^[36]研究表明在小鼠中,通过结构性敲除 GLT-1 的基因缺失会导致小鼠体重减轻、癫痫发作、前脑急性皮质损伤,并使出生后死亡率在第 2~3 周增加,该小鼠的脑组织显示出极低的谷氨酸转运活性,表明 GLT-1 负责高达 95% 的谷氨酸转运。Kiryk 等^[37]表明其他 GLT-1 基因敲除小鼠已证实了明显表型,表现为具有低寿命、低脑重量、海马中 CA1 神经元的轻度缺失以及新皮质第 2 层的严重局灶性神经元缺失和局灶性胶质增生等特征。DeSilva 等^[19]认为对 EAAT2 表达的研究,不同的模式取决于细胞类型、地区、发育年龄、物种和使用方法。在成年大鼠中,GLT-1 在前脑表达,特别是在海马、皮质、纹状体和丘脑,以及白质中的纤维星形胶质细胞。GLT-1 的表达在出生后一直很低,除了在妊娠中后期发育中的轴突和少突胶质细胞中有一个短暂的表达高峰。在胎鼠中,GLT-1 在杏仁核和海马以及连接新皮质、基底神经节和丘脑的白质束中表达。在胚胎绵羊中,GLT-1 不仅在白质束中被发现,而且在神经体中也被发现,并延伸到亚板、颅神经核、基底节和小脑皮质,突出了物种发育过程中细胞表达的潜在差异。Falcucci^[38]等研究表明增加 EAAT2 活性的化合物具有神经保护的治疗潜力,该化合物通过增加 EAAT2 清除谷氨酸的速率来防止过量的谷氨酸信号传导,从而防止兴奋性毒性损伤和细胞死亡。

4 EAAT2 和早产儿脑损伤相关研究

DeSilva 等^[39]发现,EAAT2 在无神经系统疾病的早产儿和足月儿皮质组织中的表达经历了显著变化,EAAT2 在出生前的表达一般较低,仅限于胶质细胞界限层、I-III 层精细星形胶质细胞和一些神经元群

体。从妊娠 23 周到足月产后甚至到出生后 8 个月,EAAT2 不仅存在于轴突中,而且还存在于某些神经元群体的胞体和树突中。研究表明,这种短暂的神经元 EAAT2 表达对于皮层神经元成熟和兴奋性传递的建立与协调是至关重要的。EAAT2 在孕 32 周的人类胎儿白质中的前少突胶质细胞中有表达,但在 7 个月大时没有表达,在孕 41 周时 EAAT2 的表达出现在发育中的皮层星形胶质细胞中。综上,EAAT2/GLT-1 的表达在发育过程中经历了实质性的变化,这些变化可能导致细胞(例如:未成熟的少突胶质细胞和神经元)和区域(例如:白质束、海马)的选择易损性。EAAT2 在足月急性缺氧缺血性脑损伤动物模型中受到抑制,这表明 EAAT2 对新生儿脑损伤具有重要作用。目前,EAAT2 调控失调与多种被认为涉及谷氨酸兴奋毒性的神经、神经退行性和精神障碍有关,其表达和转运功能的增强作为各种成人疾病的潜在治疗方法备受关注。Domingues 等^[40]认为在早产儿脑损伤严重能量衰竭后,跨膜梯度的消失损害了依赖于跨膜 Na^+/K^+ 梯度的 EAAT2,这种干扰可能影响转运质量,即它可以表现为谷氨酸转运功能的表达减少和/或随着反向转运的建立而受损。Karki 等^[41]认为 EAAT2 的调节和失调可能发生在基因转录(包括表观遗传调节)、翻译、运输和降解中,因此旨在恢复 EAAT2 表达的治疗是当前神经保护研究的一个领域。头孢曲松是一种获得许可的 β -内酰胺类抗生素,对人类来说是安全和可耐受的,它可以增强 EAAT2 的表达,已被证明在成人兴奋毒性疾病的动物模型中具有有良好的神经保护作用,并被广泛用于治疗新生儿的中枢神经系统感染,因此可成为在早产神经保护方面探索的可行药物。Pérez-Mato 等^[42]研究认为诱导 EAAT2 在细胞中的表达是减轻谷氨酸兴奋性毒性作用的新选择,目前可用于脑缺血的细胞疗法。EAAT2 的其他几种表达和功能增强剂目前正受到关注,在预防早产儿脑损伤中有待探索。

5 总结

近 10 年来,谷氨酸转运蛋白及其在生理和病理条件下对脑功能作用的研究取得了长足的进展。目前尚不清楚 EAAT2 增强剂是否会恢复早产儿大脑中谷氨酸的摄取或加剧逆向运输。针对不同机制和治疗窗口的联合疗法也需探索,包括更成熟的(例如:硫酸镁)和更多的探索性疗法(例如抗炎)。随着医疗保健

系统的发展,将基因组数据整合到临床中似乎是一个逐渐可被实现的目标。Rajatileka 等^[43]研究表明改变 EAAT2 表达的常见基因变体与极早产儿脑瘫和神经发育迟缓有关。为了深入探索这一发现,需要在更大的样本中进行复制、全基因组设计并与足月脑损伤进行比较。此外,遗传信息的整合可能有助于采用更个性化的方法护理早产儿,Clark 等^[44]近期的研究重点是基因变异与产前硫酸镁治疗反应性之间的相互作用。在此背景下,EAAT2 基因变体有待进一步评估。综上所述,EAAT2 表达水平的提高或 EAAT2 功能的增强可能通过减少谷氨酸受体的占有率而影响谷氨酸的神经传递,或改变谷氨酸受体的表达水平以达到更有效的谷氨酸清除率。未来的活体研究将需要探索谷氨酸转运体 EAAT2 的调节失调是否是早产儿脑损伤发病机制的核心或次要过程,而关于 EAAT2 神经保护作用未来值得探索的方向。

参考文献:

- [1] ANANTH C V, VINTZILEOS A M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes[J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2006, 19 (12): 773-782.
- [2] BLENCOWE H, COUSENS S, CHOU D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births [J]. Reproductive Health, 2013, 10 Suppl 1: S2.
- [3] WILSON-COSTELLO D, FRIEDMAN H, MINICH N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002 [J]. Pediatrics, 2007, 119(1): 37-45.
- [4] BORCHERT, MARK. Neurology of the newborn, 5th edition [J]. Journal of Neuro-ophthalmology, 2010, 30(1): 109.
- [5] DOYLE L W, CROWTHER C A, MIDDLETON P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, 18(3): CD004661.
- [6] LINGAM I, ROBERTSON N J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient [J]. Developmental Neuroscience, 2018, 40(1): 1-12.
- [7] TAKAHASHI K, FOSTER J B, LIN C L G. Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2015, 72(18): 3489-3506.
- [8] 姚裕家. 早产儿脑损伤的病因及病理生理机制研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(3): 166-167, 178.
- [9] BAX M, TYDEMAN C, FLODMARK O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European cerebral palsy study [J]. JAMA, 2006, 296(13): 1602-1608.
- [10] VOLPE J J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1): 110-124.
- [11] VRIES L S D, EKEN P, DUBOWITZ L M. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound [J]. Behavioural Brain Research, 1992, 49(1): 1-6.
- [12] MAALOUF E F, DUGGAN P J, COUNSELL S J, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants [J]. Pediatrics, 2001, 107(4): 719-727.
- [13] COUNSELL S J, BOARDMAN J P. Differential brain growth in the infant born preterm: current knowledge and future developments from brain imaging [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2005, 10(5): 403-410.
- [14] BACK S A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms [J]. Acta Neuropathologica, 2017, 134(3): 331-349.
- [15] VOLPE J J, KINNEY H C, JENSEN F E, et al. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant [J]. International Journal of Developmental Neuroscience, 2011, 29(4): 423-440.
- [16] ELITT C M, ROSENBERG P A. The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant [J]. Neuroscience, 2014, 276: 216-238.
- [17] MARAGAKIS N J, ROTHSTEIN J D. Glutamate transporters: animal models to neurologic disease [J]. Neurobiology of Disease, 2004, 15(3): 461-473.
- [18] DESILVA T M, KINNEY H C, BORENSTEIN N S, et al. The glutamate transporter EAAT2 is transiently expressed in developing human cerebral white matter [J]. The Journal of Comparative Neurology, 2007, 501(6): 879-890.
- [19] DESILVA T M, BILLIARDS S S, BORENSTEIN N S, et al. Glutamate transporter EAAT2 expression is up regulated in reactive astrocytes in human periventricular leukomalacia [J]. J Comp Neurol, 2008, 508(2): 238-248.
- [20] PLATT S R. The role of glutamate in central nervous system health and disease—a review [J]. Veterinary Jour-

- nal, 2007, 173(2): 278–286.
- [21] OLNEY J W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate [J]. *Science*, 1969, 164(3880): 719–721.
- [22] 周慎, 李凡. 缺氧缺血性脑损伤后谷氨酸水平变化对少突胶质细胞的损伤[J]. *微循环学杂志*, 2017, 27(1): 70–74.
- [23] BACK S A, ROSENBERG P A. Pathophysiology of glia in perinatal white matter injury [J]. *Glia*, 2014, 62(11): 1790–1815.
- [24] FONTANA A C K. Current approaches to enhance glutamate transporter function and expression [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2015, 134(6): 982–1007.
- [25] DEAN J M, MORAVEC M D, GRAFE M, et al. Strain-specific differences in perinatal rodent oligodendrocyte lineage progression and its correlation with human [J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(3–4): 251–260.
- [26] MCCLENDON E, CHEN K, GONG X, et al. Prenatal cerebral ischemia triggers dysmaturation of caudate projection neurons [J]. *Annals of Neurology*, 2014, 75(4): 508–524.
- [27] ROCHA-FERREIRA E, HRISTOVA M. Plasticity in the neonatal brain following hypoxic-ischaemic injury [J]. *Neural Plasticity*, 2016, 2016: 4901014.
- [28] BACK S A, CRAIG A, KAYTON R J, et al. Hypoxia-ischemia preferentially triggers glutamate depletion from oligodendroglia and axons in perinatal cerebral white matter [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(2): 334–347.
- [29] LOELIGER M, WATSON C S, REYNOLDS J D, et al. Extracellular glutamate levels and neuropathology in cerebral white matter following repeated umbilical cord occlusion in the near term fetal sheep [J]. *Neuroscience*, 2003, 116(3): 705–714.
- [30] DANG Y X, SHI K N, WANG X M. Early changes in glutamate metabolism and perfusion in basal ganglia following hypoxia-ischemia in neonatal piglets: a multi-sequence 3.0 T OT MR study [J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 237.
- [31] VANDENBERG R J, RYAN R M. Mechanisms of glutamate transport [J]. *Physiological Reviews*, 2013, 93(4): 1621–1657.
- [32] JARDETZKY O. Simple allosteric model for membrane pumps [J]. *Nature*, 1966, 211(5052): 969–970.
- [33] 程肖蕊, 周文霞, 张永祥. 中枢神经系统谷氨酸转运体的研究进展 [J]. *生命科学*, 2009, 21(2): 246–252.
- [34] ANDERSON C M, SWANSON R A. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions [J]. *Glia*, 2000, 32(1): 1–14.
- [35] BENEDIKTSSON A M, MARRS G S, TU J C, et al. Neuronal activity regulates glutamate transporter dynamics in developing astrocytes [J]. *Glia*, 2012, 60(2): 175–188.
- [36] TANAKA K, WATASE K, MANABE T, et al. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1 [J]. *Science*, 1997, 276(5319): 1699–1702.
- [37] KIRYK A, AIDA T, TANAKA K, et al. Behavioral characterization of GLT1(+/-) mice as a model of mild glutamatergic hyperfunction [J]. *Neurotoxicity Research*, 2008, 13(1): 19–30.
- [38] FALCUCCI R M, WERTZ R, GREEN J L, et al. Novel positive allosteric modulators of glutamate transport have neuroprotective properties in an in vitro excitotoxic model [J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2019, 10(8): 3437–3453.
- [39] DESILVA T M, BORENSTEIN N S, VOLPE J J, et al. Expression of EAAT2 in neurons and protoplasmic astrocytes during human cortical development [J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2012, 520(17): 3912–3932.
- [40] DOMINGUES A M D J, TAYLOR M, FERN R. Glia as transmitter sources and sensors in health and disease [J]. *Neurochemistry International*, 2010, 57(4): 359–366.
- [41] KARKI P, SMITH K, JR J J, et al. Genetic dysregulation of astrocytic glutamate transporter EAAT2 and its implications in neurological disorders and manganese toxicity [J]. *Neurochemical Research*, 2015, 40(2): 380–388.
- [42] PÉREZ-MATO M, IGLESIAS-REY R, VIEITES-PRADO A, et al. Blood glutamate EAAT2-cell grabbing therapy in cerebral ischemia [J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 118–131.
- [43] RAJATILEKA S, ODD D, ROBINSON M T, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants [J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(3): 2013–2024.
- [44] CLARK E A S, WEINER S J, ROUSE D J, et al. Genetic variation, magnesium sulfate exposure, and adverse neurodevelopmental outcomes following preterm birth [J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(10): 1012–1022.