

NMDA 受体概述及其在学习记忆中的作用

The General Situation of NMDA Receptor and Its Role in Learning and Memory

柯珂¹, 乔琰¹, 王俊²
KE Ke¹, QIAO Yan¹, WANG Jun²

(1. 广西科学院, 广西南宁 530007; 2. 广西化工研究院, 广西南宁 530001)
(1. Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Guangxi Research Institute of Chemical Industry, Nanning, Guangxi, 530001, China)

摘要: NMDA 受体是由多亚基构成的异聚体, 是最重要的谷氨酸受体之一, 主要分布在中枢系统中。NMDA 受体有多个调节位点, 能被谷氨酸、甘氨酸、 Ca^{2+} 、酶等多种因素影响。NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流广泛地参与多种生理作用, 其引发的长时程增强作用而对学习记忆有极其重要的作用。

关键词: NMDA 受体 学习 记忆 长时程增强

中图分类号: Q71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7378(2011)01-0049-06

Abstract: NMDA receptor, which is composed with multisubunits, is the one of the most important glutamate receptors, mainly distributed in the central nervous system. Due to many regulating sites of this receptor, it could be affected by glutamic acid, glycine, Ca^{2+} , some enzymes and so on. Calcium influx which is mediated by NMDA receptor is involved in variety physiological actions. LTP, which is induced by one of the actions, plays an important role in learning and memory.

Key words: NMDA receptor, learning, memory, LTP

谷氨酸是神经中枢系统中最重要的兴奋性递质之一, 其受体主要分为离子型受体 (iGluRs) 和代谢型受体 (mGluRs)。NMDA 受体 (N-methyl-D-aspartate receptor) 作为离子型受体的一种, 在中枢神经系统中广泛参与学习记忆、突触可塑性、神经发育、缺血性脑损伤、神经退行性变、癫痫等许多重要的生理病理过程。本文阐述 NMDA 受体组成结构、分布、调节情况, 以及该受体在学习记忆中的作用。

1 NMDA 受体概述

NMDA 受体是兴奋性氨基酸 (EAAs) 的特异性受体, 与 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionate) 亚型、KA (kainite receptors) 亚

型一起组成离子型谷氨酸受体家族。

NMDA 受体是一种具有许多不同变构调控位点并对 Ca^{2+} 高度通透的配体门控离子通道。比较特别的是, NMDA 受体通道开放所引起的 Ca^{2+} 内流既是配体门控性的, 又是电压依赖性的。静息状态下 Mg^{2+} 结合在通道内, 阻止 Ca^{2+} 内流; 当受体一旦被激活, 其受体蛋白构象改变, 离子通道开放, 阳离子如 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 可进出细胞, 使细胞膜去极化和神经元兴奋。

NMDA 受体可调节神经元的存活, 树突、轴突结构发育及突触可塑性, 可影响神经元回路的形成及学习、记忆过程。

1.1 NMDA 受体组成及结构

NMDA 受体是由多亚基构成的异聚体, 目前已从大鼠脑克隆鉴定了 7 种 NMDA 受体亚基: NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D、NR3A (NR3s)、NR3B (NR3I)。其中 NR1 最为重要, 是该受体的功能单位。

收稿日期: 2010-09-26

作者简介: 柯珂 (1982-), 女, 研究实习员, 硕士, 主要从事生物化学与分子生物学研究。

1991年, Moriyoshi^[1]从大鼠脑中成功克隆出NMDA受体cDNA,其编码的肽链命名为NMDA受体亚基1型(NR1),包括938个氨基酸,总长度为4213bp,且在大脑中广泛分布。肽链上存在3个特殊片匣结构,一个在N端,两个在C端。在表达过程中由于基因的选择性表达和剪接可以产生8种异构体,它们表达与分布具有组织特异性,受体特性也不同。NR1亚基是组成有功能的NMDA受体通道的必需成分^[2],具有NMDA受体的一切药理学和电生理学特征。人与大鼠的NR1的氨基酸序列有99%的同源,仅有7个氨基酸不同。这种进化上高度的保守性提示NR1基因对于生物是非常重要的^[3]。

NR2家族有4种亚基:NR2A、NR2B、NR2C、NR2D,其蛋白质分别由1445、1456、1220(或1218)、1296个氨基酸组成,分子量分别为163kd、163kd、134kd、141kd^[4]。它们具有很高的同源性:NR2A与NR2C有55%同源,NR2A与NR2B有70%同源,但NR2A与NR1的同源性仅有18%。NR2与NR1具有相同的基本结构和谷氨酸门控离子通道,它们的不同之处在于NR2亚基具有较大的细胞内C-末端结构域、更多的600个氨基酸以及含有分散的保守序列区域。NR2B的cDNA分析表明了细胞外的NH₂-末端信号肽以及4个跨膜区域(M1~M4)的存在^[5]。

1998年, Das^[6]发现chi-1和NR1、NR2在脑皮层提取物中免疫共沉淀,并证实了chi-1是NMDA受体新的亚型,命名为NR3A。同年, Lixin Sun等^[7]报道NR3可能有两种类型:长型NR3(NR3l)和短型NR3(NR3s);之前发现的NR3A是NR3s,而NR3l是在NR3s的胞内功能区-C端的3007核苷酸位点上插入了一段60bp长的片段。NR3B的多肽序列含有1002个氨基酸,相应的分子量为109kd。人体基因的分析数据显示人的NR3B基因位于19号染色体上, BLAST研究表明不会有更远的基因序列与NMDA受体亚基同源,因此, NR3B很可能是NMDA受体家族中的最后一个成员。NR3A、NR3B具有高度的序列同源性(47%),而与NR1、NR2亚家族仅有17%~21%的同源性。NR3B高度保留了NMDA受体家族的主要结构特征,包括S1、S2兴奋剂的结合区域和膜孔区域。然而,在与离子通道相关的M2区域, NR3B明显与NR1、NR2不同,而与NR3A相似,这些特征表示NR3亚基可能具有以前所不知道的配体结合点和

通道门控特征^[8]。NR3不单独形成功能性受体,但是可以与NR1/NR2复合物结合,是具有调节功能的亚基。NR3能降低NR异聚体对Ca²⁺的通透性,使通道的电流减少,从而产生清晰的单通道信号。

有功能的NMDA受体必须是NR1亚基与一种NR2或NR3亚基形成的复合物^[2]。NMDA受体介导的兴奋性突触后电位的持续时间和NMDA受体对谷氨酸的亲合力都受到NR2的显著影响。

1.2 NMDA受体的分布

NMDA受体主要分布在中枢系统中,如大脑、脊髓;NMDA受体在外周也有分布,如NR3B主要在运动神经元处表达,而外周NMDA受体在面部肌肉痛感以及水肿形成中起到了很重要的作用^[9]。

NR1亚基在大脑中分布广泛,其表达一直贯穿于脑的整个发育阶段,且伴随着发育海马区NR1的表达有上调的趋势,至出生后3周达高峰,此后逐渐下降^[10]。

NR2家族在中枢神经系统中的分布则具有组织区域特异性,且随着中枢神经系统尤其是脑的发育而变化。原位杂交显示, NR2亚基mRNA的表达随着脑的发育有显著差别^[11]:新生脑中构成NMDA受体的NR2家族绝大部分是NR2B、NR2D亚基, NR2B存在于大多数的脑区, NR2D在间脑和脑中均有表达。但是随着脑的发育成熟,这种绝对优势会被NR2A所代替, NR2A在大多数脑区中都有表达, NR2C出现较迟,在小脑中有大量表达。出生后4天的大鼠的皮层NR2B的表达达到成年水平的55%,到第14天达到最高水平,为成年的149%,之后逐渐下降至成年水平^[12]。而在小脑, NR2B的表达在出生后急剧下降,出生3周后几乎全被NR2C代替。在光镜下,成年大鼠NR2B在海马分布最多,主要分布于CA1、CA3的锥体细胞及齿状回,其次是大脑皮质,主要位于II、III、V层锥体细胞^[13]。在脊髓胶状质层亦有NR2B的表达^[14]。人胚脑皮层NR2B蛋白的表达情况与大鼠相似^[15]。此外,有研究报道, NR1、NR2A在视网膜也有表达,且集中在视网膜的内侧,即节细胞层、内丛状层、内颗粒层; NR1分布稍靠外侧^[16]。

NR3的两个亚基在大脑中也有分布,其中NR3A分布较NR3B广泛。从免疫细胞化学中分析得出, NR3B主要在运动神经元处表达^[8]。

1.3 NMDA受体的调节

功能性NMDA受体离子通道的开放,可以引起Ca²⁺、K⁺、Na⁺通透性的亢进,产生兴奋性突触

后电位,进而引起一系列生理、生化变化。NMDA 受体复合物的功能可以受到多种分子的调节。谷氨酸是 NMDA 受体经典的激动剂,它作用于 NMDA 受体识别部位,使细胞膜去极化,离子通道开放。甘氨酸能大大增强谷氨酸作用于 NMDA 受体后所产生的效应,且不被土的宁(甘氨酸竞争性拮抗剂)所阻断。甘氨酸能增加谷氨酸与其识别位点的亲和力,使通道开放频率增加 4~6 倍,增大 NMDA 受体介导的 EPSP,解除 Mg^{2+} 的紧张性阻断效应,以及减弱 NMDA 的失敏现象。甘氨酸可以看作是 NMDA 受体/通道复合体的正性变构调制物。研究表明 NMDA 受体被谷氨酸激活前,甘氨酸的结合是绝对需要的,其结合位点与谷氨酸等的结合位点很接近。另外,多聚胺可增强谷氨酸对 NMDA 受体的作用^[17]。

需要注意的是,在非洲爪蟾卵母细胞的共表达中,NR3A 或 NR3B 与 NR1 形成的兴奋性甘氨酸受体不会被氨基酸或 NMDA 所影响,而会被 D-丝氨酸——一种常见的 NMDA 受体的协同活化剂阻断。此外,NR1/NR3A 或 NR1/NR3B 在含有 NR3 家族成员的大脑皮层的神经细胞中,甘氨酸可以引起活性的突然爆发,而且膜片钳也显示甘氨酸相关的简单通道可被 D-丝氨酸抑制^[8]。

NMDA 受体也具有电压敏感性,会受到膜电位的调控。在约 -70mV 的静息态的膜蛋白条件下,NMDA 受体离子通道会被 Mg^{2+} 阻断,这时即使谷氨酸和甘氨酸结合到 NMDA 受体, Mg^{2+} 也会阻断离子的流出。 Mg^{2+} 的阻断作用可被细胞膜的去极化作用消除。这就是说,NMDA 受体只能在两个条件均满足的情况下允许 Ca^{2+} 进入细胞内:受体必须被配体活化,以及神经细胞必须去极化。一个很重要的方面是,即使在 -50mV 的很轻微的细胞膜去极化条件下, Mg^{2+} 的阻断作用也会被减轻^[18]。需要注意的是,在 Mg^{2+} 浓度很低的情况下,存在不依赖于镁的阻断机制,这可能是由于通道构象的改变引起的^[19]。 Zn^{2+} 是 NMDA 受体与其激动剂结合的强烈抑制剂,它能显著降低谷氨酸的结合,通过克隆 NMDAR 亚基,证实了这种抑制作用既有电压依赖性又有非电压依赖性^[20]。

NMDA 受体的拮抗剂可以分为非竞争性拮抗剂和竞争性拮抗剂。其中,非竞争性 NMDA 受体拮抗剂结合于 NMDA 受体通道中的 PCP 结合部位,从而抑制离子通道,如 MK-801、TCP、PCP、DM、氟氯酮等;竞争性拮抗剂则结合于谷氨酸结合

部位,如 AP5、CPP、CGP37849、CGP39511 等。此外,酒精对 NMDA 受体也具有拮抗作用,能非竞争性拮抗 NMDA 对 NMDA 受体的激动,且酒精的拮抗作用具有区域特异性,如在黑质网状部、腹侧被盖核、深中脑核和红核,酒精仅能抑制部分神经元对 NMDA 的反应;而在海马则能抑制所有神经元对 NMDA 的反应。NMDA 受体的亚基组成决定酒精的作用效果。将 NMDA 受体的各亚基经重组后发现,NR2B 在酒精的作用中起着非常重要的作用,而 NR2C 和 NR2D 对酒精不敏感^[21]。

2 NMDA 受体在学习记忆中的作用

海马是哺乳动物前脑的位于边缘系统的一个部分,海马结构受损,动物将失去把各种刺激信息留下的短时记忆转为长时记忆的功能。海马结构中的神经元突触上存在大量的 NMDA 受体,因此 NMDA 受体被认为是学习记忆中的关键物质。大量的动物实验研究表明,NMDA 受体在短暂记忆,空间记忆以及被动回避记忆中均有重要的作用。

2.1 NMDA 受体对 LTP 的影响

长时程增强(LTP)是一种突出可塑性的形式,是学习和记忆的细胞基础。神经电生理学研究表明,大脑海马 LTP 是记忆形成和巩固过程中神经元活动的客观指标。海马发育早期,谷氨酸能神经元内的 NMDA 受体参与了 LTP 的建立,一定强度和频率的电刺激,可使谷氨酸能突触的后膜去极化,移除阻碍 Ca^{2+} 内流的 Mg^{2+} ,使 NMDA 受体通道复合体的 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流并触发神经元内一系列生化反应,最终改变突触后膜的性质,建立 LTP。LTP 形成后又可以促进 NR2B 受体的表达。

需要指出的是,虽然大多数脑区内,LTP 的产生需要 NMDA 受体的参与,但在海马脑区内存在两种截然不同的 LTP:依赖于 NMDA 受体的和不依赖于 NMDA 受体的。依赖于 NMDA 受体的 LTP 诱导主要在海马 CA1 区的舍费尔旁路突触(Schaffer collateral commissural synapses),其产生需要经过该受体流入的突触后神经元游离钙的增加;而在海马 CA3 区的苔藓纤维(mossy fibres)突触,即在该突触的终止带,NMDA 受体的结合活性很弱,LTP 的诱导不需要 NMDA 受体的激活,其突触后 Ca^{2+} 的升高并非经 NMDA 受体通道,而是经电压依赖的 Ca^{2+} 通道(VDCC)或代谢型谷氨酸受体或 Ca^{2+} 通透的非 NMDA 受体,并且该 LTP 的诱导并不依赖于突触后 Ca^{2+} 的升高,而是与突触前

Ca²⁺升高有关,即 LTP 发生在突触前神经元^[22]。LTP 的损害也与一些神经退行性疾病紧密相关。

2.2 NMDA 受体的各亚基在学习记忆中的作用

NR1 亚基是 NMDA 受体的功能单位,是该受体通道的必需部分,它的表达量代表了 NMDA 受体的总量。因此 NR1 亚基与学习记忆密切相关。Nakazawa 等^[23]研究发现,海马 CA3 区锥体细胞 NMDA 受体 NR1 亚基因敲除的小鼠能正常的获取初始记忆,但产生联想回忆的能力被严重削弱,从而证明 NMDA 受体在通过联想唤起记忆的过程中有重要作用。此外,通过对空间学习能力的研究发现,空间学习能力强的大鼠海马 NR1 亚基蛋白的含量比空间学习能力弱的大鼠高 45.4%^[24]。

NR2 是 NMDA 调节性亚基,其中 NR2A 和 NR2B 对突触可塑性有影响。NR2A 的 C-末端敲除后小鼠可以存活,但出现突触可塑性和学习记忆的障碍^[25]。NR2A 基因缺失导致小鼠眼险条件反射损害,学习能力降低;NR2A 的定点突变(F637A),甚至可以使其组成的 NMDA 受体无功能^[26]。

近年来对 NR2B 基因功能的研究发展迅速;有研究表明,老年大鼠较青年大鼠脑内 NR2B 的 mRNA 和蛋白质均明显减少,而 NR2A、AMPA 等的表达未见减少,提示老年大鼠的学习记忆出现障碍、LTP 受损与 NR2B 的表达减少有关^[27]。通过观察复方中药脑尔康对慢性铝中毒的阿尔茨海默症(AD)模型小鼠脑内 NR2B 蛋白表达的影响发现,该药可能是通过 NR2B 亚基的保护作用而发挥抗痴呆作用^[28]。现在所知的聪明鼠,是通过基因工程技术在小鼠胚胎内定向导入 NR2B 后培养而成的;由于 NR2B 亚基构成的受体的 Ca²⁺ 通过量大于由 NR2A 构成的受体,转基因小鼠前脑处的 NR2B 的超量表达可以加强 NMDA 受体的激活作用,有利于 LTP 的形成,从而加强小鼠学习和记忆的能力。与 NR2B 亚基不同,超量表达 NR2D 的转基因小鼠对 NMDA 依赖型 LTP 具有很明显的削弱作用。NR2D 的超量表达被认为与 NR2B 和 Ca²⁺-Ca²⁺ 独立活性(independent activity of Ca²⁺)-钙调蛋白-依赖性蛋白激酶的减少有关^[29]。但随着年龄的增长, NR2B 所占比例急剧减少, NR2A 增加,这可能就是幼年动物 LTP 程度较高,而随着年龄增长,学习和记忆力逐渐衰退的原因。行为学检测也发现, NR2B 表达增强可使长时程记忆增强,同时提高小鼠在空间和非空间的学习和记忆能力。

NR2C 和 NR2D 组成的 NMDA 受体通道与谷氨酸等激动剂的亲和力较弱,对 MK-801 和 Mg²⁺ 的阻断反应较低。NR2D 基因敲除小鼠表现为³H-MK-801(NMDA 受体活性的特异性指标)结合力下降,经 NMDA 受体的 Ca²⁺ 摄取减少,对新环境自发运动能力降低,对复杂迷宫、被动游泳试验等应激性降低^[26]。

当 NMDA 受体在 AMPA 受体缺乏而功能性沉默时, NR3 在突触形成和 LTP 方面可能具有非常重要的生理作用。在这种情况下,含有 NR3 的通道对 Mg²⁺ 的不敏感可能消除了 AMPA 受体介导的去极化作用。同时, NR1/NR3 介导的去极化对普通的 NMDA 受体在突触具有激活作用^[8]。

NMDA 受体活性过低则可命名发育延迟,活性过高又可能产生神经元损伤或脑损伤,因此,正常神经系统发育需要 NMDA 受体活性处于最佳水平。

2.3 其它因素对学习记忆的影响

这里讨论的主要是通过影响 NMDA 受体,进而对学习记忆造成的影响。

NMDA 受体中含 Zn²⁺ 结合位点。有实验证实,缺锌会显著降低脑中游离谷氨酸、牛磺酸、苏氨酸、丝氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、精氨酸的含量,同时使海马中 NMDA 受体的最大结合力降低。此结果可能与缺锌降低大鼠学习记忆功能有关^[30]。

中枢组胺能改善 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 诱发的空间学习障碍,且组胺能通过 H1 受体剂量依赖促进海马谷氨酸的释放。这与中枢组胺能改善记忆的作用相一致^[31]。

通过对观察去卵巢(OVX)成年雌鼠的认知功能、脑内神经生化改变及补充雌激素的影响的研究发现, OVX 组大鼠的学习记忆能力明显下降,大脑皮层胆碱能 M 受体和 NMDA 受体结合活性明显降低而单胺氧化酶 B(MAO-B)活性增加。经补充苯甲酸雌二醇(EB)或植物雌激素 NH1996 6 周后,其学习记忆明显改善,推测雌激素和 NH1996 可通过影响中枢胆碱能,谷氨酸能和单胺能神经系统的功能参与学习记忆的调节过程^[32]。

在听觉的学习与记忆细胞机制的研究中发现, NMDA 受体参与了该过程中的突触变化。在 Wei Sun 等^[33]的研究中,随着大鼠的听觉辨别能力的提高, NMDA 受体 2A 和 2B 的基因表达显著降低,而 Arc 基因(一种参与记忆巩固过程的即刻早期基因)表达上调。另外,噪音可刺激 AD 模型大鼠海马 NMDA R1 亚基表达,且不在 mRNA 水平,这可能

与 NMDAR 亚基蛋白合成过程的复杂调控过程有关^[34]。

有研究表明,在急性缺氧条件下,大鼠的学习记忆会受到损害^[35]。其原因可能是缺氧状态一方面会使大鼠脑内兴奋性氨基酸浓度升高,引起 NMDA 受体的大量表达,通过 NMDA 受体介导的兴奋性氨基酸神经毒作用使神经元死亡;另一方面,又由于氧的缺乏,能量供应不足,进而影响蛋白质的合成。同时,长期高原低氧环境下 NMDA 受体的下调可能会引起生长抑素 mRNA 表达的改变。

脑缺血对学习记忆也有较大的影响。缺血急性期,NMDA 的早期表达增高介导了兴奋毒性作用;缺血后期,NMDA 的 mRNA 表达降低^[36],这可能是缺血对学习记忆损害的原因。

3 结束语

NMDA 受体与大脑的学习记忆功能密切相关,多种影响 NMDA 受体活性的因素均会对学习记忆产生影响。通过对 NMDA 受体的作用治疗学习记忆衰退相关疾病(如血管性痴呆、老年痴呆、阿尔茨海默症等)的研究是当今的热点,但是其具体的分子机制还有待探讨,因此,对 NMDA 受体的深入研究将有助于我们进一步了解疾病的发病机制,进而能够利用基因和药理学手段预防和治理此类疾病,以及探讨随着年龄增长,学习和记忆力逐渐衰退的原因。

参考文献:

- [1] Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, et al. Cloning and characterization of the rat NMDA receptor [J]. *Nature*, 1991, 354: 31-37.
- [2] Dingledine R, Borges K, Bowie D, et al. The glutamate receptor ion channels [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51: 7-61.
- [3] 陈翔. NMDA 受体的分子生物学进展 [J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 1996, 23(5): 243-245.
- [4] 王文, 许天乐. NMDA 受体通道的结构与功能 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 1997, 24(4): 321-326.
- [5] Jennifer M Loftis^{a,b,*}, Aaron Janowsky. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties regulation, and clinical implications [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 97 (2003): 55-85.
- [6] Das S, Sasaki YF, Rothe T, et al. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A [J]. *Nature*, 1998, 393: 377-381.
- [7] Sun L, Margolis F L, Shipley M T, et al. Identification of a long variant of mRNA encoding the NR3 subunit of the NMDA receptor; its regional distribution and developmental expression in the rat brain [J]. *FEBS Lett*, 1998, 441: 392-396.
- [8] Jon E Chatterton, Marc Awobuluyi, Louis S, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits [J]. *Nature*, 2002, 415(14): 793-798.
- [9] Jin Y Ro. Contribution of peripheral NMDA receptors in craniofacial muscle nociception and edema formation [J]. *Brain Research*, 2003, 979(1-2): 78-84.
- [10] 王玉兰, 许铁军, 樊红彬, 等. 生后早期大鼠海马 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2A 和 NR2B 的表达变化 [J]. *神经解剖学杂志*, 2003, 19(4): 413-418.
- [11] Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease [J]. *Current Opinions in Neurobiology*, 2001, 11: 327-35.
- [12] 郑功, 罗建红. NMDA 受体在发育过程中的表达及其生理意义 [J]. *解剖学报*, 1998, 29: 446-448.
- [13] Charton J P, Herkert M, Becker C M, et al. Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon [J]. *Brain Res*, 1999, 816: 609-617.
- [14] Momiyama A. Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord [J]. *J Physiol Lond*, 2000, 523 (3): 621-628.
- [15] 王敏珍, 罗建红, 朱丽君, 等. NMDA 受体 NR2B 亚单位特异性单克隆抗体的制备及人胚脑皮层 NR2B 蛋白表达的研究 [J]. *浙江医科大学学报*, 1998, 27(6): 245-247.
- [16] 杜改萍. N-甲基-D 天门冬氨酸受体亚型 NR1、NR2A 在大鼠视网膜分布及缺血再灌注模型中的表达 [D]. 青岛: 青岛大学, 2002: 1-53.
- [17] Yamakura T, Shimoji K. Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel [J]. *Prog Neurobiol*, 1999, 59(3): 279-298.
- [18] Stefan Bleich, Konstanze Romer, Jens Wiltfang, et al. Glutamate and the glutamate receptor system; a target for drug action [J]. *International journal of geriatric psychiatry*, 2003, 18: 33-40.
- [19] 林奕斌, 赵同军, 赵金良, 等. 中枢神经系统 N-甲基-D-天冬氨酸激活的单通道动力学行为研究 [J]. *医用生物力学*, 2007, 22(1): 59-63.
- [20] Chen N, Moshaver A, Raymond L A. Differential sensitivity of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subtypes to zinc inhibition [J]. *Molecular Pharmacology*, 1997, 51: 1015-1023.
- [21] 赵明. 中枢神经系统 NMDA 受体及酒精对其作用的研究进展 [J]. *Foreign Medical Section on Neurology & Neurosurgery*, 2002, 29(1): 90-93.

- [22] 张彦文. N-甲基-D-天门冬氨酸受体在学习记忆中的作用研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26: 266-268.
- [23] Nakazawa K, Quirk M C, Chitwood R A, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall [J]. *Science*, 2002, 297: 211-218.
- [24] 徐淑君, 沈海清, 陈中, 等. 大鼠海马 NMDA 受体 NR1 亚单位蛋白的基础表达量与学习记忆相关[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2003, 32(6): 465-469.
- [25] 王玉兰, 许铁军, 樊红彬, 等. 生后早期大鼠海马 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2A 和 NR2B 的表达变化[J]. 神经解剖学杂志, 2003, 19(4): 413-418.
- [26] 张彦文. N-甲基-D-天门冬氨酸受体在学习记忆中的作用研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(3): 266-268.
- [27] Clayton D A, Browning M D. Deficits in the expression of the NR2B subunit in the hippocampus of aged Fisher 344 rats[J]. *Neurobiology of aging*, 2001, 22: 165-168.
- [28] 李玺, 袁海峰, 张智燕. 脑内康对 AD 模型小鼠脑内 NMDA 受体亚单位 NR2B 表达的影响[J]. 中国医药学报, 2004, 19(1): 11-14.
- [29] Zhang Jiawei, Ye Guilan. Recent advances in the study of long-term potentiation (part 2) - transgenic study of LTP[J]. *精神疾病与卫生*, 2002, 2(4): 45-249.
- [30] 刘燕强, 顾景范. 缺锌对大鼠脑组织游离氨基酸和突触膜 N-甲基-D-天门冬氨酸受体含量的影响[J]. 南开大学学报, 2003, 36(2): 21-26.
- [31] 黄育文, 余建, 陈中. 中枢组胺对学习记忆的作用[J]. 医学与工程, 2002, 4(1): 44-46.
- [32] 张晓春, 左萍萍, 葛秦生. 雌激素类药物对去卵巢大鼠认知功能的影响[J]. 生殖医学杂志, 2001, 10(3): 135-140.
- [33] Wei Sun, Eduardo Mercado, Ping Wang, et al. Changes in NMDA receptor expression in auditory cortex after learning[J]. *Neuroscience Letters*, 2005, 374: 63-68.
- [34] 朱启文, 王大鹏, 杨宇, 等. 宽频噪音对谷氨酸中毒损伤 AD 模型大鼠不同脑区 NMDAR1 ($\zeta 1$)、NMDAR2A($\epsilon 1$) 亚基表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2004, 20(1): 61-65.
- [35] 黄辉, 阮怀珍, 吴喜贵, 等. 低压低氧对大鼠海马神经元 NMDA 受体发育影响的研究[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(6): 655-657.
- [36] 姚国恩, 王景周, 陈曼娥. 血管性痴呆大鼠认知障碍的 NMDAR 机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(12): 1408-1410.

(责任编辑: 韦廷宗)

(上接第 43 页)

- [17] 甘海华, 吴顺辉, 范秀丹. 广东土壤有机碳储量及空间分布特征[J]. 应用生态学报, 2003, 14(9): 1499-1502.
- [18] 程先富, 谢勇. 基于 GIS 的安徽省土壤有机碳密度的空间分布特征[J]. 地理科学, 2009, 29(4): 540-544.
- [19] Amiotte-suchet P, Probst J L. Modelling of atmospheric CO₂ consumption by chemical weathering of rocks: application to the Garonne, Congo and Amazon basins [J]. *Chem Geol*, 1993, 107: 205-210.
- [20] Amiotte-suchet P, Probst J L. A global model for present day atmospheric/soil CO₂ consumption by chemical erosion of continental rocks (GEM-CO₂) [J]. *Tellus B*, 1995, 47: 273-280.
- [21] 刘建栋, 胡泓, 张龙军. 流域化学风化作用的碳汇机制研究进展[J]. 土壤通报, 2007, 38(5): 998-1003.
- [22] 邱冬生, 庄大方, 胡云锋. 中国岩石风化作用所致的碳汇能力估算[J]. 地球科学——中国地质大学学报, 2004, 29(2): 177-183.
- [23] 刘玉, 刘德深, 沈立成. 花岗岩地区碳汇计算及影响因素研究[J]. 地球化学, 2008, 37(3): 281-289.
- [24] 刘再华. 碳酸盐岩岩溶作用对大气 CO₂ 沉降的贡献[J]. 中国岩溶, 2000, 19(4): 293-300.
- [25] 徐胜友, 蒋忠诚. 我国岩溶作用与大气温室气体 CO₂ 源汇关系的初步估算[J]. 科学通报, 1997, 42(9): 953-955.
- [26] 宋金明, 詹滨秋. 海水中溶解有机碳 (DOC) 的测定[J]. 海洋湖沼通报, 1992, 3: 34-40.
- [27] 宋金明. 海洋沉积物中的生物种群在生源物质循环中的功能[J]. 海洋科学, 2000, 24(4): 22-26.
- [28] 宋金明. 海洋碳的源与汇[J]. 海洋环境科学, 2003, 22(2): 75-80.
- [29] Wallace D W R. Introduction to special section: ocean measurements and models of carbon sources and sinks [J]. *Global Biogeochemical Cycle*, 2001, 15(1): 3-10.
- [30] 林建荣, 李骁麟, 陈蔚芳. 海洋溶解有机碳——从采样到分析[J]. 海洋与湖沼, 2008, 39(6): 604-611.
- [31] 刘立芳, 张龙军, 张向上. 黄河利津水文站不同粒径悬浮颗粒物中有机碳含量的研究[J]. 中国海洋大学学报, 2006, 36(增刊): 126-130.
- [32] 周国模, 刘恩斌, 余光辉. 森林土壤碳库研究方法进展[J]. 浙江林学院学报, 2006, 23(2): 207-216.
- [33] 刘仙, 蒋勇军, 况明生. 西南岩溶石漠化区水土保持研究新进展[J]. 亚热带水土保持, 2009, 21(2): 20-23.

(责任编辑: 韦廷宗)