

异丙酚联合电休克治疗对抑郁大鼠海马谷氨酸摄取功能的影响

朱贤林¹, 郝学超²

(1.恩施土家族苗族自治州中心医院麻醉科,湖北 恩施 445000;

2.重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆 400016)

【摘要】 目的 探讨异丙酚联合电休克治疗对抑郁大鼠海马谷氨酸摄取功能的影响。方法 成年雄性SD大鼠60只,采用慢性不可预见性应激方法建立大鼠抑郁模型。待建模完成后选取抑郁评分相近的48只大鼠,通过随机数表法将其分为四组:抑郁组模型组(D组)、电休克处理组(DE组)、异丙酚处理组(DP组)和异丙酚联合电休克处理组(DPE组),每组12只。D组大鼠腹腔注射生理盐水8 mL/kg后行伪电休克处理;DE组大鼠腹腔注射生理盐水8 mL/kg后行电休克处理;DP组大鼠腹腔注射异丙酚80 mg/kg后行伪电休克处理;DPE组大鼠腹腔注射异丙酚80 mg/kg后行电休克处理。糖水偏好实验和Morris水迷宫用于行为学测试,Western blot检测海马谷氨酸转运体EAAT1/EAAT2表达,高效液相色谱检测海马谷氨酸浓度。结果 电休克及异丙酚处理前,大鼠的逃避潜伏期和空间探索时间在四组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);电休克及异丙酚处理后,与D组相比,DE组糖水偏好百分比升高、逃避潜伏期延长、空间探索时间缩短,EAAT2表达下调,以及海马谷氨酸水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与DE组相比,DPE组具有更短的逃避潜伏期和更长的空间探索时间,EAAT2表达上调及海马谷氨酸水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);各组大鼠海马EAAT1表达比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 异丙酚预处理能够有效减轻电休克诱导的学习记忆损伤,其机制可能与上调海马EAAT2表达、改善谷氨酸摄取功能有关。

【关键词】 异丙酚;电休克;谷氨酸转运体;记忆

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)06-0741-04

Effects of propofol combined with electroshock therapy on glutamate uptake function in hippocampus of depressive rats. ZHU Xian-lin¹, HAO Xue-chao². 1. Department of Anesthesiology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei, CHINA; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of propofol combined with electroconvulsive therapy (ECS) on glutamate reuptake function in hippocampal of depressive rats. **Methods** Sixty adult male Sprague-Dawley rats were subjected to generate animal models of depression by chronic unpredictable mild stress (CUMS). After CUMS procedure was completed, forty-eight rats with similar depression scores were selected and randomly divided to four groups, using random number table: depression model group (group D), ECS treatment group (group DE), propofol treatment group (group DP), and propofol + ECS treatment group (group DPE), with 12 rats in each group. Group D were treated with pseudoelectric shock after intraperitoneal injection of normal saline for 8 mL/kg; Group DE were treated with ECS after intraperitoneal injection of normal saline for 8 mL/kg; Group DP were treated with pseudoelectric shock after intraperitoneal injection of propofol 80 mg/kg; Group DPE were treated with ECS after intraperitoneal injection of propofol for 80 mg/kg. The sucrose preference test and Morris water maze were used to assess behavioural changes. The expression levels of EAAT1 and EAAT2 were measured by western blot. High performance liquid chromatography was used to detect hippocampal glutamate concentrations. **Results** Before electroshock and propofol treatment, there were no significant differences in escape latency and spatial exploration time among the four groups ($P>0.05$). After electroshock and propofol treatment, group DE showed increased percentage of sugar water preference, prolonged escape latency, shortened spatial exploration time, decreased expression of EAAT2, and increased level of glutamate in hippocampus compared with D group, with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with group DE, group DPE had shorter escape latency, longer spatial exploration time, up-regulated EAAT2 expression and lower level of glutamate in hippocampus, with statistically significant difference ($P<0.05$). There were no significant differences in the expression of EAAT1 in hippocampus of all groups ($P>0.05$). **Conclusion** Propofol alleviate the learning and memory impairment induced by ECS, and the mechanism may be related to the up-regulation of EAAT2 expression in hippocampus and the improvement of glutamate uptake function.

【Key words】 Propofol; Electroconvulsive shock (ECS); Glutamate transporter; Memory

抑郁症是一种常见的精神类疾病,影响了大约 17% 的世界人口^[1]。电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)是一种快捷、高效的抗抑郁治疗措施,尤其适用于重度及药物抵抗型抑郁患者,但可导致学习记忆损伤^[2-3]。前期研究发现,异丙酚具有神经保护效应并能减轻 ECT 所致的学习记忆损伤^[4],但具体的分子机制尚不清楚。

谷氨酸是中枢神经系统中的一种兴奋性神经递质,参与了多种生理功能的维持和调节。然而,脑内谷氨酸浓度过度升高,尤其神经细胞外谷氨酸大量聚集,能够介导兴奋性神经毒性并损伤学习和记忆^[5]。兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs),也称为谷氨酸转运体,能够将突触前释放的谷氨酸迅速转运入神经元或胶质细胞内,从而有效清除突触间隙过多的谷氨酸并降低细胞外谷氨酸浓度^[6]。因此,EAATs 承担着谷氨酸的摄取并参与脑内谷氨酸稳态的维持,在防止谷氨酸毒性损伤方面扮演着极其重要作用。本研究拟观察异丙酚联合 ECS 对海马区 EAATs 表达及谷氨酸浓度的影响,以期从谷氨酸摄取功能的角度解释异丙酚改善抑郁大鼠 ECS 后学习记忆功能的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物及抑郁模型 成年、健康的 Sprague-Dawley 雄性大鼠 60 只,体质量 200~250 g,鼠龄 2~3 个月,由重庆医科大学动物实验中心提供。于标准实验条件下[自由摄取食物和水,温度(22±2)℃]适应性饲养 1 周后,采用慢性不可预见性轻度应激法(chronic unpredictable mild stress, CUMS)建立抑郁大鼠模型^[7],即大鼠先采用孤笼饲养,然后再随机安排一种应激:24 h 禁食;24 h 禁水;24 h 潮湿垫料;4℃冰水游泳 5 min;45°鼠笼倾斜 24 h;45℃热水游泳 5 min;昼夜颠倒 24 h;水平摇晃鼠笼(1次/s) 15 min;夹尾 1 min。10 种应激方法,每天选择一种,连续 28 d。

1.2 实验分组及处理 抑郁模型建立成功后,选取抑郁评分相近的 48 只大鼠,随机分为四组:抑郁组(D组)、电休克组(DE组)、异丙酚组(DP组)和异丙酚联合电休克组(DPE组),每组 12 只。D 组大鼠腹腔注射生理盐水 8 mL/kg 后行伪 ECS 处理;DE 组大鼠腹腔注射生理盐水 8 mL/kg 后行 ECS 处理;DP 组大鼠腹腔注射异丙酚(批号:GV461, AstraZeneca 公司,意大利) 80 mg/kg 后行伪 ECS 处理;DPE 组大鼠腹腔注射异丙酚 80 mg/kg,待翻正反射消失后行 ECS 处理。以上处理 1 次/d,连续 7 d。ECS 处理采用 Niviqure 电休克治疗系统(Niviqure-Meditech, 印度),经双侧耳夹电极放电(波宽 1.5 ms、波幅 0.8 A、频率 125 Hz、持续 0.8 s),以诱发大鼠全身阵挛性抽搐作为治疗成功的标准。伪 ECS 处理与 ECS 相同,但不通电。

1.3 糖水偏好实验 通过糖水偏好实验评估大鼠的抑郁状态,分别于建模前、建模后和 ECS 处理后进行。大鼠先经 2 d 的糖水适应,然后让其禁食、禁饮 23 h,再给每个鼠笼放入 2 瓶饮用水,其中一瓶为 1% 蔗糖溶液,而另一瓶为纯水。允许大鼠在 1 h 内自由饮水,然后收集水瓶,计算每只大鼠 1 h 内消耗的纯水量和糖水量。糖水偏好百分比=[消耗的糖水量/(消耗的糖水量+消耗的纯水量)]×100%。注意,第一天糖水适应采用每笼放入 2 瓶 1% 蔗糖溶液,第二天糖水适应采用每笼放入 1% 蔗糖溶液和纯水各一瓶。

1.4 Morris 水迷宫 于建模前、后及 ECS 处理后采用 Morris 水迷宫评价大鼠的学习记忆能力。水迷宫由一个直径 150 cm 的圆形水池和一个直径 11 cm 的平台组成,平台置于东南象限中心处并浸没于水面下 1.5 cm,用墨汁将水染黑。前 5 d 为定位巡航实验,先将大鼠面朝向池壁,然后依次从东、西、南、北 4 个象限放入水中,并记录大鼠的逃避潜伏期,即大鼠从入水至登上平台的时间。假如大鼠入水后 60 s 内仍没有找到平台,则实验员将其轻柔引导至平台,并让其停留 15 s,则此次逃避潜伏期应计作 60 s。取第 3~5 天的平均值作为逃避潜伏期最终成绩。第 6 天进行空间探索实验,撤去平台,并将大鼠从原平台位置的对侧象限投入水中,记录大鼠 60 s 内在原平台象限消耗的游泳时间,即为空间探索时间。Morris 水迷宫实验期间,维持室内安静和房间陈设固定以降低干扰。

1.5 Western blot 检测海马 EAAT1/EAAT2 蛋白表达 将冷冻的海马组织称重并在液氮中磨碎,然后加入 RIPA 缓冲液(每克组织 3 mL RIPA)充分混匀,12 000 r/min,4℃离心 10 min,取上清液;将上清液与缓冲液按 4:1 的比例混匀后,于 100℃沸水中煮 5 min,以充分变性蛋白;取 50 μg 蛋白样品,经 SDS-PAGE 分离后,电转移至 PVDF 膜上,用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h;加入一抗:EAAT1 (1:1 000 稀释, Santa Cruz, 美国);EAAT2 (1:1 000 稀释, Santa Cruz, 美国);GAPDH (1:1 000 稀释, Santa Cruz, 美国),4℃摇床孵育过夜;PBST 漂洗 3 次,每次 10 min。然后加入 HRP 标记的羊抗兔 IgG (1:5 000 稀释, Santa Cruz, 美国),室温孵育 2 h;PBST 漂洗 3 次,每次 10 min。以 GAPDH 作为内参,用 ECL 发光法检测蛋白表达,并用凝胶成像系统照相。

1.6 高效液相色谱法检测大鼠海马组织谷氨酸(Glu)含量 每组随机选取 6 只大鼠,在腹腔注射 2% 戊巴比妥 50 mg/kg 麻醉后,在冰盘上分离海马并称重,加入甲醇 1 mL 匀浆后,取海马组织液 150 μL,然后加入乙腈 300 μL,震荡 1 min 让其充分混匀,离心 15 min (10 000 r/min);取 380 μL 上清液,加入 0.5 mol/mL 的碳酸氢钠 120 μL 及 0.2% 的 2,4-二硝基氟苯 30 μL,震

荡混匀,避光水浴(60℃) 1 h,取 0.5 mL 上清液用于 Glu 含量测定。色谱条件:色谱柱为 Macherey-nagei ods-C18 (Dima 公司,美国);流动相 A 为醋酸钠缓冲液(0.05 mol/L, pH 6.5), B 为乙腈-水(1:1, V:V);流速 0.8 mL/min,柱温 35℃,检测波长 360 nm,通过检测到的 Glu 峰面积与标准曲线对比进行定量。海马谷氨酸浓度($\mu\text{mol/g}$)=[样品谷氨酸浓度($\mu\text{mol}/\mu\text{L}$) \times 样品容积(μL)]/海马组织重量(g)。

1.7 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 ECS 治疗前后糖水偏好百分比和 Morris 水迷宫结果比较 ECS 处理前,各组大鼠的糖水偏好百分比及逃避潜伏期、空间探索时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);ECS 处理后,与 D 组相比,DE 组和 DPE 组糖水偏好百分比明显升高、逃避潜伏期明显延长、空间探索时间明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);与 DE 组相比,DPE 组大鼠的逃避潜伏期明显缩短、空间探索时间明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。D 组和 DP 组比较,其糖水偏好百分比、逃避潜伏期、空间探索时间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠 ECS 治疗前后糖水偏好百分比(%) 和 Morris 水迷宫结果比较($n=12, \bar{x}\pm s$)

组别	糖水偏好百分比(%)		逃避潜伏期(s)		空间探索时间(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
D 组	66.1 \pm 4.4	63.3 \pm 4.2	21.3 \pm 4.9	16.5 \pm 4.6 ^a	23.7 \pm 3.8	28.4 \pm 3.9 ^a
DE 组	63.5 \pm 5.4	85.5 \pm 4.5 ^{bc}	22.3 \pm 5.0	28.8 \pm 5.0 ^c	20.6 \pm 4.4	15.2 \pm 3.4 ^a
DP 组	65.4 \pm 4.0	65.1 \pm 4.2 ^b	20.9 \pm 4.3	18.3 \pm 4.7b	23.5 \pm 3.7	24.2 \pm 3.8 ^b
DPE 组	62.04 \pm 5.0	78.5 \pm 3.9 ^{abc}	22.7 \pm 5.2	23.2 \pm 5.1 ^{ab}	22.4 \pm 4.2	21.4 \pm 3.6 ^{ab}
F 值	1.462	13.723	1.304	15.265	0.966	16.984
P 值	0.313	<0.01	0.349	<0.01	0.415	<0.01

注:与 D 组治疗后比较,^a $P<0.05$;与 DE 组治疗后比较,^b $P<0.05$;与同组治疗前比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 各组大鼠海马 EAAT1/EAAT2 蛋白表达量和 Glu 含量比较 各组大鼠海马 EAAT1 蛋白表达差异无统计学意义($F=3.095, P=0.087$);与 D 组相比,DE 组 EAAT2 蛋白表达明显降低($P<0.05$),与 DE 组相比,DPE 组 EAAT2 蛋白表达上调,差异均有统计学意义($P<0.05$),但 D 组、DP 组、DPE 组间的 EAAT2 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$)。对各组大鼠海马 Glu 浓度分析发现,与 D 组相比,DE 组 Glu 浓度明显升高($P<0.05$),与 DE 组相比,DPE 组 Glu 浓度明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但 D 组、DP 组、DPE 组间的 Glu 浓度差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2 和图 1。

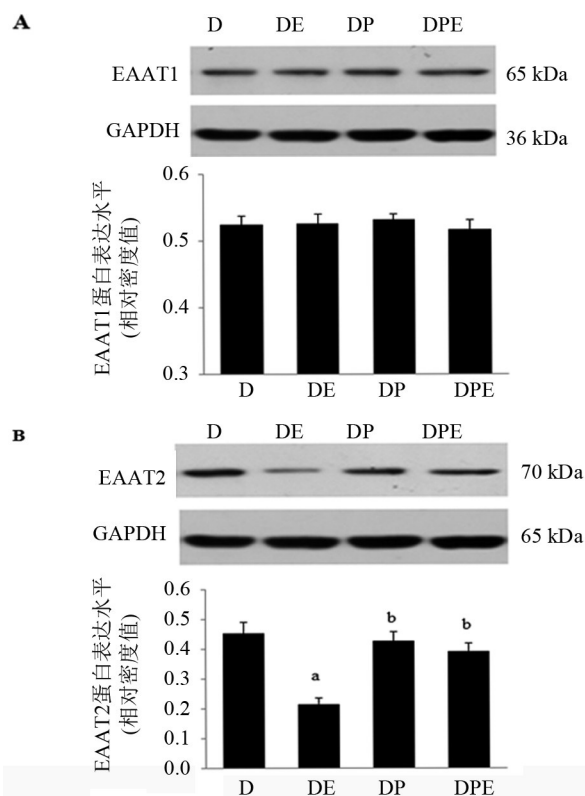


图 1 Western blot 检测各组大鼠海马 EAAT1/EAAT2 蛋白表达注:以 GAPDH 作为内参,通过比较相对密度值反映 EAAT1/EAAT2 蛋白表达水平($n=6, \bar{x}\pm s$);A,大鼠海马 EAAT1 表达水平;B,大鼠海马 EAAT2 表达水平;与 D 组比较,^a $P<0.05$,与 DE 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 各组大鼠海马 EAAT1/EAAT2 蛋白表达量和 Glu 含量($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	EAAT1/GAPDH	EAAT2/GAPDH	Glu ($\mu\text{mol/g}$)
D 组	6	0.524 \pm 0.013	0.453 \pm 0.038	8.48 \pm 0.59
DE 组	6	0.526 \pm 0.014	0.215 \pm 0.019 ^a	10.85 \pm 0.56 ^a
DP 组	6	0.532 \pm 0.008	0.427 \pm 0.032 ^b	8.23 \pm 0.52 ^b
DPE 组	6	0.517 \pm 0.015	0.392 \pm 0.027 ^b	9.38 \pm 0.78 ^b
F 值		0.924	12.148	9.286
P 值		0.482	<0.01	<0.01

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$,与 DE 组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

慢性不可预见性应激是目前国际上建立动物抑郁模型的常用方法,兴趣缺失是抑郁症的核心症状之一,糖水偏好实验能够反映大鼠是否存在兴趣缺失,从而较准确评估其抑郁程度^[7]。Morris 水迷宫常用于测试啮齿类动物的学习记忆功能,其通过逃避潜伏期和空间探索时间的长短反映动物学习记忆能力。该研究结果发现 ECS 升高了大鼠的糖水偏好百分比,改善了大鼠的抑郁样行为,但延长了大鼠的逃避潜伏期和缩短了大鼠的空间探索时间,因而导致了学习记忆损伤。然而,异丙酚预处理有效增强了 ECS 后大鼠的学习记忆功能。

谷氨酸浓度过度升高能够介导兴奋性毒性损伤,EAATs 能够将释放的谷氨酸迅速的转运入细胞内,从而承担了谷氨酸的摄取并维持着谷氨酸的稳态。目前,已有 5 种不同的谷氨酸转运体(EAAT1-5)在哺乳动物的体内被发现^[8],其中 EAAT1 和 EAAT2 异常丰富的

表达于中枢海马和前额叶,是两个胶质细胞谷氨酸转运体,并承担了脑内约90%以上的谷氨酸摄取^[9]。EAAT3富集于神经元上,是一种神经元谷氨酸转运体,EAAT4和EAAT5主要局限于小脑和肾脏,而且表达量较低。研究表明,敲出动物的EAAT1或EAAT2,能够直接导致谷氨酸摄取障碍并诱发兴奋性毒性损伤,而敲出EAAT3却与预想的结果相反,未发现其介导谷氨酸兴奋性损伤^[10]。因此,该研究关注的重点主要集中于异丙酚联合ECS对海马EAAT1和EAAT2表达的影响。

该实验结果显示,抑郁大鼠经过ECS处理后,其海马EAAT2的表达明显下调,谷氨酸水平明显升高。预先给予大鼠异丙酚处理,则ECS诱导的EAAT2表达下调能够被部分逆转,其海马谷氨酸浓度也明显下降,但EAAT1的表达保持相对稳定。考虑到EAATs参与了谷氨酸的代谢与降解,以及EAAT1和EAAT2表达降低本身能够导致谷氨酸水平升高^[11-12]。因此,该研究中大鼠海马谷氨酸浓度的差异可能主要源于EAAT2表达的改变。研究表明,相比于其他谷氨酸转运体而言,EAAT2在中枢神经系统内几乎承担了约90%的谷氨酸摄取功能^[13]。另外,谷氨酸摄取障碍也参与了多种神经退行性疾病的发病,异常表达的EAAT2被认为与认知功能的减退明确相关^[14-15]。在体实验结果表明,直接下调EAAT2的表达或者应用药物阻断其功能将导致动物学习记忆损伤。然而,在给予EAAT2激动剂头抱曲松钠后,动物损伤的记忆功能又能够得以有效的恢复^[16-17]。结合这些证据和该实验结果,充分表明诱发谷氨酸摄取障碍能够导致认知功能损伤,以及调节中枢海马区EAAT2表达是异丙酚改善抑郁大鼠ECS后学习记忆损伤的重要分子基础。

鉴于EAAT1和EAAT2是海马区两个重要的谷氨酸转运体,EAAT1的表达没有受到ECS的影响似乎让人难以理解。考虑到在一定的病理条件下,高浓度的谷氨酸能够反射性的刺激EAATs表达上调,以及对谷氨酸升高的反应EAAT1似乎比EAAT2更加敏感^[18]。因此,比较合理的解释是在ECS处理过程中,EAAT1表达可能经历了一个早期表达下降和后期逐步恢复的动态变化过程。这可能是体内谷氨酸水平剧烈波动时,谷氨酸能系统的一种适应性或者代偿性保护反应,以减轻高浓度谷氨酸介导的兴奋性毒性损伤。由于该研究的干预处理为7次ECS(一个疗程),而实验结果仅来源于最后一个观测时间点,因而在该实验中,EAATs表达的动态变化过程无法得到有效反映,这是一个不足和缺陷。

综上所述,异丙酚能够有效减轻抑郁大鼠ECS后的学习记忆损伤,其机制可能与上调EAAT2表达并降低海马谷氨酸水平、改善ECS诱导的谷氨酸摄取功能障碍有关。

参考文献

[1] Touma KTB, Zoucha AM, Scarff JR. Lithyronine for depression: a review and guidance for safety monitoring [J]. *Innov Clin Neurosci*,

2017, 14(3-4): 24-29.

- [2] Zhu X, Li P, Hao X, et al. Ketamine-mediated alleviation of electroconvulsive shock-induced memory impairment is associated with the regulation of neuroinflammation and soluble amyloid-beta peptide in depressive-like rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 32-37.
- [3] Svensson M, Hallin T, Broms J, et al. Spatial memory impairment in Morris water maze after electroconvulsive seizures [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(1): 17-26.
- [4] Ren L, Zhang F, Min S, et al. Propofol ameliorates electroconvulsive shock-induced learning and memory impairment by regulation of synaptic metaplasticity via autophosphorylation of CaMKIIa at Thr 305 in stressed rats [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 123-130.
- [5] Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, et al. IL-17 signalling in astrocytes promotes glutamate excitotoxicity: Indications for the link between inflammatory and neurodegenerative events in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 11: 12-17.
- [6] Aboussab A, Uzcatgeui NL, Elsir B, et al. Up-regulation of the excitatory amino acid transporters EAAT1 and EAAT2 by mammalian Target of rapamycin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2492-2500.
- [7] Huang P, Dong Z, Huang W, et al. Voluntary wheel running ameliorates depression-like behaviors and brain blood oxygen level-dependent signals in chronic unpredictable mild stress mice [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 330: 17-24.
- [8] Untiet V, Kovermann P, Gerkauf NJ, et al. Glutamate transporter-associated anion channels adjust intracellular chloride concentrations during glial maturation [J]. *Glia*, 2017, 65(2): 388-400.
- [9] Verkhratsky A, Steardo L, Peng L, et al. Astroglia, glutamatergic transmission and psychiatric diseases [J]. *Adv Neurobiol*, 2016, 13: 307-326.
- [10] Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate [J]. *Neuron*, 1996, 16(3): 675-686.
- [11] Sonnewald U, Schousboe A. Introduction to the glutamate-glutamine cycle [J]. *Adv Neurobiol*, 2016, 13: 1-7.
- [12] Jensen AA, Fahlke C, Bjørn-Yoshimoto WE, et al. Excitatory amino acid transporters: recent insights into molecular mechanisms, novel modes of modulation and new therapeutic possibilities [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 20: 116-123.
- [13] Danbolt NC, Furness DN, Zhou Y. Neuronal vs glial glutamate uptake: Resolving the conundrum [J]. *Neurochem Int*, 2016, 98: 29-45.
- [14] Spangaro M, Bosia M, Zanoletti A, et al. Exploring effects of EAAT polymorphisms on cognitive functions in schizophrenia [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(7): 925-932.
- [15] Meeker KD, Meabon JS, Cook DG. Partial loss of the glutamate transporter GLT-1 alters brain Akt and insulin signaling in a mouse model of Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(2): 509-520.
- [16] Yang J, Li MX, Luo Y, et al. Chronic ceftriaxone treatment rescues hippocampal memory deficit in AQP4 knockout mice via activation of GLT-1 [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75: 213-222.
- [17] Bechtolt-Gompf AJ, Walther HV, Adams MA, et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in rats induces signs of anhedonia and impaired spatial memory [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(10): 2049-2059.
- [18] Qu X, Xu C, Wang H, et al. Hippocampal glutamate level and glutamate aspartate transporter (GLAST) are up-regulated in senior rat associated with isoflurane-induced spatial learning/memory impairment [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(1): 59-73.

(收稿日期:2017-07-10)