

离子型谷氨酸受体参与心脏系统疾病发生发展的研究进展

胡艺千 杨波

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 心血管疾病是全球发病率与死亡率最高的疾病之一,其发病机制非常复杂。谷氨酸是一种能介导中枢神经系统兴奋性突触传播的神经递质。谷氨酸受体是一种离子型受体,存在于神经系统、心脏及部分外周器官,主要介导兴奋性递质的传播,与钙内流、炎症发生、氧化应激等一系列反应相关,参与动脉粥样硬化性心脏病、高血压、心律失常等心血管疾病的发生发展。现综述离子型谷氨酸受体对心脏系统疾病发生发展的影响及其潜在的分子机制。

【关键词】 谷氨酸受体;离子型受体;心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.03.009

Ionic Glutamate Receptor Involved in Occurrence and Development of Cardiac Diseases

HU Yiqian, YANG Bo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of the highest morbidity and mortality diseases in the world, and its pathogenesis is very complex. Glutamate is a neurotransmitter that mediates excitatory synaptic transmission in the central nervous system. Glutamate receptor is an ionic receptor that exists in the nervous system, heart and some peripheral organs. It mainly mediates the transmission of excitatory transmitters and is related to a series of reactions such as calcium influx, inflammation, oxidative stress, etc., and is involved in the occurrence and development of atherosclerotic heart disease, hypertension, arrhythmia and other cardiovascular diseases. This article reviews the effects of ionic glutamate receptors on the occurrence and development of cardiac diseases and their potential molecular mechanisms.

【Keywords】 Glutamate receptor; Ionic receptor; Cardiovascular disease

谷氨酸是一种能介导中枢神经系统兴奋性突触传播的神经递质。谷氨酸由突触前神经递质释放后,与突触后细胞膜上的谷氨酸受体结合,引起兴奋性突触后电流^[1]。谷氨酸受体包括离子型谷氨酸受体(ionic glutamate receptor, iGluR)和代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)^[2]。其中离子型受体有 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)和 Kainite 受体,它们对 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 具有选择渗透性^[3]。

谷氨酸及其受体的兴奋性神经递质系统可调节心率、心脏传导和心肌收缩等,并且一些特定的谷氨酸受体在心肌细胞中表达,这表明谷氨酸受体具有调节心肌细胞兴奋性的潜力^[4]。在心脏中,谷氨酸受体

位于传导系统和心肌中,过度激活的谷氨酸受体可能导致心房颤动、心肌肥厚和心力衰竭等心血管疾病。

1 iGluR 概述

iGluR 是一种膜蛋白,它由 4 个亚基构成,中心形成 1 个孔道,供离子通过。不同的 iGluR 所构成的亚基不同:AMPA 由亚基 GluA1~GluA4 构成;NMDAR 由 GluN1~GluN3 构成;这些亚基均为模块化结构,包含 4 个离散的半自助结构域,分别为细胞外氨基末端结构域、细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和细胞内羧基末端结构域。

iGluR 承担着重要的生理学功能,主要包括:(1)离子渗透性。谷氨酸受体的离子通道对多种阳离子具有选择渗透性,特别是 NMDAR 对 Ca^{2+} 的调节。(2)神经功能和突触可塑性。谷氨酸受体在神经发育、突触传递及学习记忆中起着至关重要的作用。

基金项目:国家自然科学基金(82170316)

通信作者:杨波, E-mail: yybb112@whu.edu.cn

1.1 NMDAR 的结构和功能

NMDAR 是严格的异聚体,包含 2 个必须的亚基 GluN1,它们和 2 个 GluN2 亚基或 GluN2/GluN3 混合物组合在一起才能发挥功能。NMDAR 区别于非 NMDAR 的关键特征是 N 端结构域和激动剂结合域的接触包装面更广,这一特点使结构域间的偶联更加紧密,并且 NMDAR 需同时结合谷氨酸和甘氨酸才能被激活。GluN1 和 GluN3 亚基提供甘氨酸结合位点, GluN2 提供谷氨酸结合位点。GluN3 亚基单独结合甘氨酸不能发挥功能,需和 GluN1 亚基结合才能共同被甘氨酸激活^[5]。

NMDAR 与 AMPAR 不同,不仅因为它们具有 Ca^{2+} 通透性,还因为它们在负电位条件下受到细胞外 Mg^{2+} 浓度的调控。NMDAR 是非选择性阳离子通道,允许细胞外 Na^+ 和 Ca^{2+} 的流入,并通过膜去极化和细胞内 Ca^{2+} 浓度的增高来控制细胞兴奋性。谷氨酸与 GluN2 结合可诱导 GluN1 胞质结构域的构象变化,从而触发多种细胞内信号通路,如刺激内质网和溶酶体,释放 Ca^{2+} ,激活蛋白磷酸酶 1 和 p38 丝裂原激活的蛋白激酶通路^[6]。

1.2 AMPAR 的结构和功能

AMPA 的组装发生在内质网中,由 GluA1 ~ GluA4 形成同源或异源多聚体,并且受体的构象变化会影响配体的结合、活化及运输,每个亚基都具有谷氨酸结合位点,受体结合谷氨酸后,离子通道打开,导致 Na^+/K^+ 内流及 Ca^{2+} 通透性增强^[7]。GluA1 通过 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白质激酶 II 对 GluA1 磷酸化来调节 AMPAR 对突触的招募作用。GluA2 与跨膜 AMPAR 调节蛋白融合,促进通道打开,且 GluA2 可与激动剂谷氨酸或阳性变构调节剂环噻嗪结合,激动受体效应^[8]。AMPA 在发挥功能时,需相互作用的蛋白通过传输及稳定受体以达到辅助受体功能的作用,如 AMPAR 调节蛋白、GSG1L 蛋白和 CKAMP 家族蛋白^[9]。

2 iGluR 的 RNA 编辑及翻译后修饰

iGluR 亚型不仅在亚基组成上存在差异,其功能和药理学多样性也受到 RNA 编辑及亚基翻译后修饰的影响。

2.1 RNA 编辑对受体功能的调控

RNA 编辑是一种转录后的修饰,其作用于 RNA 的腺苷脱氨酶,通过将特定的腺苷核苷酸转化为腺苷来改变转录序列。其中,肌苷在信使 RNA 翻译过程中被解读为鸟嘌呤,自此密码子被改变,氨基酸产物也因此不同。AMPA 中的 GluA2、GluA3 和 GluA4 可通过 RNA 编辑来塑造其功能特性和生理作用^[10]。在

RNA 的 Q/R 位点编辑后,含 GluA2 的 AMPAR 的通道性和阻断性被改变,R/G 位点的 RNA 编辑会影响亚基的形成及组装^[11]。

2.2 翻译后修饰对受体功能的调控

除了 RNA 编辑,iGluR 亚基特性的不同还会受到不同的翻译后修饰的影响,如泛素化^[12]、磷酸化^[13]等。iGluR 亚基的糖基化能促进其进行生物学功能的形成。AMPA 中的 GluA2 亚基的磷酸化位点在 Y876 和 S880, GluA3 亚基的磷酸化常发生在 Y881 和 S885 位点,AMPA 的磷酸化可影响通道的渗透性及细胞运输^[14]。

3 iGluR 参与心血管疾病发生的作用机制

3.1 NMDAR 与心血管疾病

近年来有大量证据表明 NMDAR 存在于心血管系统中,它们调节心率、心脏收缩、动脉血压、内皮通透性和神经血管偶联。研究^[15]发现 GluN2 可在心肌组织中被检测到,且 GluN1 只在心脏中表达,它们在心脏的传导系统、心房和心室的心肌细胞及血管壁中富集。

3.1.1 NMDAR 在心律失常中的作用

NMDAR 的过度激活可诱导心脏的电重构,其主要是通过下调参与复极化的 K^+ 通道,如 $\text{K}_{\text{v}}4.2$ 、 $\text{K}_{\text{v}}4.3$ 、 $\text{K}_{\text{v}}11.1$ 和 β 亚基 KChIP2 的表达,导致心率增加和动作电位持续时间延长,从而促进室性心律失常的发生^[15]。长期 $\text{K}_{\text{v}}11.1$ 功能的丧失会导致 QT 综合征,这些都可被 NMDAR 抑制剂 MK801 逆转^[16]。此外,NMDAR 的长期慢性激活可引起电信号的不稳定,并诱导心肌间质的纤维化,增加心律失常的易感性^[17]。有研究^[18]发现 NMDAR 的急性激活会导致抑郁症模型大鼠心肌细胞中钾电流和 L 型钙电流的下调,在复极化时表现出更长的动作电位持续时间和更高的室性心律失常敏感性。心肌组织 NMDAR 的特异性敲除可通过抑制线粒体自噬,减轻线粒体亚硝化应激,抑制细胞连接蛋白 Cx43 的降解来减缓心律失常的发生^[15]。谷氨酸能在 Mg^{2+} 协同激动剂 D-丝氨酸缺失的情况下,通过激活 NMDAR 来增高大鼠心肌细胞中的 Ca^{2+} 水平,引起心律失常的发生。其主要机制是细胞 NMDAR 的激活能直接(通过将 Na^+ 和 Ca^{2+} 传导到细胞质中)或间接(通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体)使心肌细胞 Ca^{2+} 水平增高,引起心室及心房的心肌细胞去极化。因此,NMDAR 依赖性 Ca^{2+} 水平的增高可能是增加触发心律失常风险的病理基础^[19]。

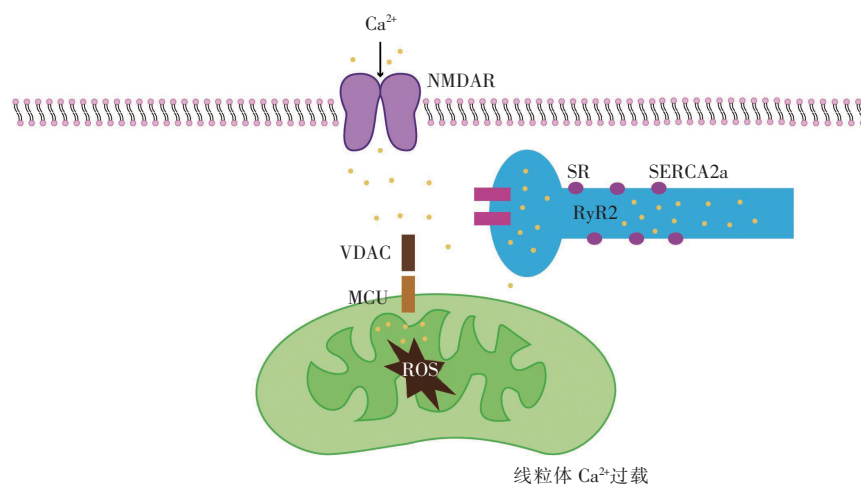
3.1.2 NMDAR 在心肌缺血再灌注损伤中的作用

有研究^[20]证实,缺血再灌注损伤的机制之一就是谷氨酸的兴奋毒性,当机体处于缺氧状态时,细胞外

液谷氨酸水平显著增高,进而激活 NMDAR,导致 Ca^{2+} 内流,激活细胞死亡途径。在兔的心肺复苏模型中,使用 MK801 不仅对大脑海马区有保护作用,而且明显抑制心肌细胞的凋亡,降低肌钙蛋白 I 的水平^[21],MK801 还可通过抗氧化作用来预防缺血再灌注对心肌造成的损伤^[22]。缺氧和随后的再灌注可启动 Ca^{2+} 超负荷和活性氧爆发,从而引发细胞凋亡和坏死等级联反应,并且 NMDAR 也是心肌缺血损伤期间介导炎

症因子爆发的重要途径^[23]。

GluN1 和 GluN2B 均在大鼠心脏线粒体外膜和线粒体嵴内表达,推测谷氨酸刺激雷诺丁受体 2 依赖性 Ca^{2+} 释放和线粒体 Ca^{2+} 过载^[24],导致线粒体去极化和线粒体通透性转换孔的开放。在缺血状态和再灌注过程中,NMDAR 介导的 Ca^{2+} 内流加重了心肌坏死和心肌细胞凋亡诱导的心肌损伤^[25]。 Ca^{2+} 经 NMDAR 介导进入细胞膜主要有两条途径,见图 1。



注: Ca^{2+} 通过 NMDAR 进入细胞膜主要有两条途径。(1)外流的 Ca^{2+} 使 NMDAR 活化进而激活 RyR2 引起 Ca^{2+} 释放,此途径称为钙火花。(2)以 SERCA2a 依赖的方式增加肌质网 Ca^{2+} 负荷^[24]。细胞外 Ca^{2+} 通过 NMDAR 进入可能通过分别位于线粒体外膜和内膜的 VDAC 和 MCU 导致线粒体 Ca^{2+} 超载。SR,肌质网;SERCA2a,肌质网/内质网钙 ATP 酶 2a;RyR2,雷诺丁受体 2;VDAC,电压依赖性阴离子通道;MCU,线粒体钙单向转运体;ROS,活性氧。

图 1 Ca^{2+} 由 NMDAR 介导进入细胞膜的途径

3.1.3 NMDAR 在冠心病中的作用

NMDAR 水平升高可引起线粒体形态肿胀、损伤,使心肌细胞处于缺氧状态,最终导致凋亡坏死;在缺氧状态下,NMDAR 可能会易位到线粒体内,并促进 Ca^{2+} 内流和线粒体活性氧的积累,最终形成恶性循环^[26]。NMDAR 的过度激活可刺激血浆中高同型半胱氨酸水平升高,诱导内皮功能障碍,加速内膜增生和管腔狭窄而导致动脉粥样硬化^[27]。NMDAR 激活可能通过增强钙蛋白酶介导的 ATP 结合盒转运蛋白 A1 的降解,降低巨噬细胞表面 ATP 结合盒转运蛋白 A1,促进脂质积累,诱导多种炎症介质的产生和分泌^[28]。NMDAR 可增强缺血条件下培养的原代人新生心肌细胞中的 p38 丝裂原激活的蛋白激酶活性,促进 Ca^{2+} 内流和 Ca^{2+} 依赖性凋亡^[29]。

3.1.4 NMDAR 在肺动脉高压中的作用

在肺动脉高压患者的肺动脉中检测到谷氨酸递质积累、NMDAR 表达上调及其磷酸化,而抑制 NMDAR 表达可减弱慢性缺氧引起的血管重塑,其机

制可能是谷氨酸-NMDAR 轴的失调引起内皮素-1 通路活化,从而引发内皮功能障碍、血管重塑及凋亡抵抗等一系列病理反应,在使用 MK801 后,肺动脉高压可部分改善^[30]。

3.2 AMPAR 与心血管疾病

AMPA 在中枢神经系统中可介导兴奋性突触的传递,而心肌细胞和神经元都是可兴奋细胞,它们都具有响应外部刺激产生动作电位的能力。Seagard 等^[31]在 1999 年发现 AMPAR 在心肌细胞中表达,并可将心脏迷走神经兴奋传至神经中枢。

3.2.1 AMPAR 在心律失常中的作用

通过对心肌细胞进行转录本分析,发现编码 GluA1 的 Gria3 基因在心房的心肌细胞中高表达,且通过 AMPAR 抑制剂 NBQX 的应用,在大鼠心房心肌细胞中被激发的瞬时内向电流可被消除,可有效预防心房颤动的发生^[32]。GluA1 在 Ser831 和 Ser845 位点发生磷酸化,通过影响可兴奋细胞的突触可塑性,进而改变心率变异性^[33]。AMPA 激活通过抑制 Nrf2/

HO-1 通路,引起氧化应激水平升高,心肌细胞凋亡,同时离子通道蛋白表达降低,纤维化发生,心脏发生电重构及结构重构,而在使用 NBQX 后,心室颤动的发生率明显降低。

3.2.2 AMPAR 在冠心病中的作用

AMPA 活性增强介导的细胞内 Ca^{2+} 水平的增高会诱导基质金属蛋白酶的激活和线粒体功能受损,最终导致收缩功能障碍^[34]。虽然细胞内 Ca^{2+} 水平的改变是 AMPAR 激活导致的直接结果,但有研究发现一些下游信号传导分子,如蛋白激酶、凋亡因子和炎症细胞因子,参与了 AMPAR 介导的细胞损伤^[35]。如通过抑制 AMPAR 的表达可降低核因子 κB 水平,抑制蛋白 α 和 p65 的磷酸化,进而减缓自主神经重构,改善心房电重构,抑制心肌炎症^[36]。抑制 AMPAR 的活性,可通过阻断 TLR4/NF- κB 通路以抑制心肌细胞的凋亡信号和减轻心肌梗死后的炎症反应^[37]。AMPA 的过度激活会促进血小板活化,增加血栓风险^[38]。在心肌梗死的小鼠中,阻断 AMPAR 可有效预防心律失常的发生^[39]。谷氨酸的持续释放,会加速血管内皮的增生和管腔的狭窄,从而导致动脉粥样硬化^[40]。

3.2.3 AMPAR 在高血压中的作用

血管紧张素 II 通过激活 AMPAR 进而介导血管依赖性交感神经兴奋,最终导致血压升高和心动过速^[41]。减少应激性高血压大鼠谷氨酸的释放和下调 NMDAR/AMPA 水平可减弱血管升压效应^[42]。

4 iGluR 抑制剂在临床上的应用前景

美金刚作为一种新型的 NMDAR 拮抗剂,可抑制因低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞凋亡,对内皮细胞损伤起到一定的保护作用^[43]。基础研究^[44]证明美金刚可通过阻断心房心肌细胞内源性谷氨酸受体的激活,有效预防和终止心房颤动,这为临床治疗心房颤动提供了新的策略。体内外研究^[23]发现,与正常组相比,美金刚处理组可显著减少心律失常的发生以及心肌梗死的面积,对心脏有明显的保护作用。对孕鼠给予美金刚治疗,可有效减轻妊娠期宫内缺氧引起的新生儿心脏损伤,这为临床预防妊娠期宫内缺氧提供了新的有前景的治疗方法^[45]。美金刚作为抗抑郁药物在临床已广泛应用,各种基础实验表明其对心血管的保护有着一定的潜力,且旧药新用可能会大大缩短临床药物开发的过程。

5 展望

谷氨酸受体的功能活性在心血管疾病的发生发展中起着重要作用,激活谷氨酸受体可引起氧化应激、炎症水平的改变,并引发离子通道状态的变化、细胞凋亡和自噬等过程,通过抑制谷氨酸受体的活性可

减缓心血管疾病的进展,这为预防及治疗心血管疾病提供了新的思路。动物实验证明了谷氨酸受体抑制剂的临床药物对于心血管疾病有较好的治疗作用,且谷氨酸受体抑制剂已在神经系统临床治疗上运用成熟,旧药新用对于药物开发、临床实际应用和经济成本更有利。但药物的临床应用需通过严谨全面的临床试验,这也面临挑战和局限。其中一个挑战是动物模型和人类研究之间的物种差异。心血管疾病动物模型是研究谷氨酸受体介导的心脏损伤机制的重要工具,但它们可能无法完全概括人类疾病的复杂性和异质性。其次除了遗传背景、环境因素、合并症和用药方面存在差异外,啮齿动物和人类中谷氨酸受体亚型的表达、分布和功能也存在一定差异,这都为未来临床药物的应用带来了一定的挑战。

参考文献

- [1] Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, et al. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release[J]. *Cells*, 2019, 8(2):184.
- [2] Reiner A, Levitz J. Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert[J]. *Neuron*, 2018, 98(6):1080-1098.
- [3] Wollmuth L. Structure and gating of the glutamate receptor ion channel[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(6):321-328.
- [4] Reilly S, Nattel S. Finding a new job: glutamate signaling acts in atrial cardiomyocytes[J]. *Cell Res*, 2021, 31(9):943-944.
- [5] Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, et al. Subunit arrangement and function in NMDA receptors[J]. *Nature*, 2005, 438(7065):185-192.
- [6] Park DK, Stein IS, Zito K. Ion flux-independent NMDA receptor signaling[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 210:109019.
- [7] Provenzano F, Torazza C, Bonifacino T, et al. The key role of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis and their commitment to glutamate excitotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15430.
- [8] Salzinger A, Ramesh V, Das Sharma S, et al. Neuronal circuit dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cells*, 2024, 13(10):792.
- [9] Bowie D. The many faces of the AMPA-type ionotropic glutamate receptor[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 208:108975.
- [10] Filippini A, Bonini D, la Via L, et al. The good and the bad of glutamate receptor RNA editing[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9):6795-6805.
- [11] Khanra N, Brown PM, Perozzo AM, et al. Architecture and structural dynamics of the heteromeric GluK2/K5 kainate receptor[J]. *Elife*, 2021, 10:e66097.
- [12] Goo MS, Scudder SL, Patrick GN. Ubiquitin-dependent trafficking and turnover of ionotropic glutamate receptors[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8:60.
- [13] Purkey AM, Dell'Acqua ML. Phosphorylation-dependent regulation of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors during hippocampal synaptic plasticity[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12:8.
- [14] Diering GH, Huganir RL. The AMPA receptor code of synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2018, 100(2):314-329.
- [15] Soda T, Brunetti V, Berra-Romani R, et al. The emerging role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the cardiovascular system: physiological implications, pathological consequences, and therapeutic perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3914.
- [16] Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2):609-653.

- [17] Shi S, Liu T, Wang D, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptors reduces heart rate variability and facilitates atrial fibrillation in rats [J]. *Europace*, 2017, 19(7):1237-1243.
- [18] Liu X, Shi S, Yang H, et al. The activation of N-methyl-D-aspartate receptors downregulates transient outward potassium and L-type calcium currents in rat models of depression [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(2):C187-C196.
- [19] Gilbert G, Demydenko K, Dries E, et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3):a035428.
- [20] Modi JP, Shen W, Menzie-Sudaram J, et al. The role of NMDA receptor partial antagonist, carbamathione, as a therapeutic agent for transient global ischemia [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7):1885.
- [21] Liao W, Wen Y, Yang S, et al. Research progress and perspectives of N-methyl-D-aspartate receptor in myocardial and cerebral ischemia-reperfusion injury: a review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(42):e35490.
- [22] Govoruskina N, Jakovljevic V, Zivkovic V, et al. The role of cardiac N-methyl-D-aspartate receptors in heart conditioning—Effects on heart function and oxidative stress [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1065.
- [23] Jannesar K, Abbaszadeh S, Malekinejad H, et al. Cardioprotective effects of memantine in myocardial ischemia: ex vivo and in vivo studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882:173277.
- [24] Nesterov SV, Skorobogatova YA, Panteleeva AA, et al. NMDA and GABA receptor presence in rat heart mitochondria [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291:40-46.
- [25] Liu ZY, Hu S, Zhong QW, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-driven calcium influx potentiates the adverse effects of myocardial ischemia-reperfusion injury ex vivo [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(5):329-338.
- [26] Wang Y, He L, Du D, et al. A metabolomics-based study on NMDAR-mediated mitochondrial damage through calcium overload and ROS accumulation in myocardial infarction [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(7):140.
- [27] Gospodarczyk A, Marczewski K, Gospodarczyk N, et al. Homocysteine and cardiovascular disease—A current review [J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(11 pt 2):2862-2866.
- [28] Cheng H, Cheng Q, Bao X, et al. Over-activation of NMDA receptors promotes ABCA1 degradation and foam cell formation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(10):158778.
- [29] Liu ZY, Zhong QW, Tian CN, et al. NMDA receptor-driven calcium influx promotes ischemic human cardiomyocyte apoptosis through a p38 MAPK-mediated mechanism [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):4872-4882.
- [30] Dumas SJ, Bru-Mercier G, Courboulain A, et al. NMDA-type glutamate receptor activation promotes vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2371-2389.
- [31] Seagard JL, Dean C, Hopp FA. Role of glutamate receptors in transmission of vagal cardiac input to neurones in the nucleus tractus solitarius in dogs [J]. *J Physiol*, 1999, 520(Pt 1):243-253.
- [32] Xie D, Xiong K, Su X, et al. Identification of an endogenous glutamatergic transmitter system controlling excitability and conductivity of atrial cardiomyocytes [J]. *Cell Res*, 2021, 31(9):951-964.
- [33] Melo HM, de Carvalho CR, Hoeller AA, et al. AMPAR GluA1 phosphorylation at serine 845 in limbic system is associated with cardiac autonomic tone [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(4):1859-1870.
- [34] Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Mitochondrial dysfunction in heart failure: from pathophysiological mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2667.
- [35] Kawakita F, Nakano F, Kanamaru H, et al. Anti-apoptotic effects of AMPA receptor antagonist perampanel in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2024, 15(2):462-475.
- [36] Zou Y, Liu X, Hu Y, et al. Inhibition of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors ameliorates atrial inflammation and vulnerability to atrial fibrillation in rats with anxiety disorders [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 84(2):227-238.
- [37] Li Z, Yu Z, Cui S, et al. AMPA receptor inhibition alleviates inflammatory response and myocardial apoptosis after myocardial infarction by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133:112080.
- [38] Morrell CN, Sun H, Ikeda M, et al. Glutamate mediates platelet activation through the AMPA receptor [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(3):575-584.
- [39] Liu Y, Zhou L, Xu HF, et al. A preliminary experimental study on the cardiac toxicity of glutamate and the role of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(7):1323-1332.
- [40] Herrmann W, Herrmann M. The controversial role of HCY and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7):1412.
- [41] Rastegarmanesh A, Rostami B, Nasimi A, et al. In the parvocellular part of paraventricular nucleus, glutamatergic and GABAergic neurons mediate cardiovascular responses to Ang II [J]. *Synapse*, 2023, 77(2):e22259.
- [42] Zhou X, Yang H, Song X, et al. Central blockade of the AT1 receptor attenuates pressor effects via reduction of glutamate release and downregulation of NMDA/AMPA receptors in the rostral ventrolateral medulla of rats with stress-induced hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(8):1142-1151.
- [43] Hao Y, Xiong R, Gong X. Memantine, NMDA receptor antagonist, attenuates ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress via activation of BDNF/TrkB signaling pathway in HUVECs [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2):659-670.
- [44] Xie D, Xiong K, Su X, et al. Memantine targets glutamate receptors in atrial cardiomyocytes to prevent and treat atrial fibrillation [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1):76.
- [45] Liu Y, Luo Z, Liao Z, et al. Effects of excessive activation of N-methyl-D-aspartic acid receptors in neonatal cardiac mitochondrial dysfunction induced by intrauterine hypoxia [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:837142.

收稿日期:2024-10-14