

氧糖剥夺引起 MF-CA3 通路突触传递 LTD 现象及其机制研究

徐金东¹, 夏明媚², 盛涛², 朱东亚^{1*}

(¹南京医科大学药学院药理实验室, 江苏 南京 210029; ²东南大学生命科学院, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的: 观察氧糖剥夺引起的 MF-CA3 通路突触传递的长时程抑制(long-term depression, LTD)现象, 并探讨其分子机制。方法: 选择出生后 2~3 周的 Sprague Dawley(SD)乳大鼠, 制备海马脑片, 通过刺激苔藓纤维, 采用膜片钳的方法记录突触后电流。氧糖剥夺 15 min 后, 观察突触传递的变化情况。分别采用犬尿喹啉酸阻断 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体、LY341495 阻断代谢型谷氨酸受体、BAPTA 螯合细胞内钙离子, 观察对 LTD 的可能影响。结果: ①氧糖剥夺 15 min 能引起 MF-CA3 通路 AMPA 受体介导的突触电流减弱, 产生 LTD 现象; ②若氧糖剥夺过程中运用阻断剂阻断 AMPA 受体的激活, 洗脱后并不影响 LTD 的产生, 而阻断代谢型谷氨酸受体可以使 AMPA 受体电流的 LTD 现象消失; ③除去外液中的钙离子或用 BAPTA 螯合细胞内的钙离子均能使 LTD 现象消失。结论: 氧糖剥夺引起 MF-CA3 通路上 AMPA 受体介导的突触电流持续减弱, 呈现 LTD 现象。这种 LTD 现象依赖于代谢型谷氨酸受体的激活及胞内外钙离子浓度升高, 但不依赖氧糖剥夺过程中 AMPA 受体的激活。

[关键词] 氧糖剥夺; 突触传递减弱; AMPA 受体; 代谢型谷氨酸受体; 钙离子

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)06-761-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150601

Oxygen/glucose deprivation induces LTD at MF-CA3 synapses

Xu Jindong¹, Xia Mingmei², Sheng Tao², Zhu Dongya^{1*}

(¹Department of Pharmacology, Pharmacy College of NJMU, Nanjing 210029; ²Institute of Life Sciences, Southeast University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe oxygen/glucose deprivation (OGD) induced long-term depression(LTD) during synaptic transmission at mossy fiber to CA3(MF-CA3) synapses and to study the underlying mechanisms. **Methods:** Sprague Dawley(SD) newborn rats of 2–3 weeks after birth were selected for hippocampal slices. We performed whole-cell patch-clamp recording on CA3 pyramidal neurons and monitored evoked excitatory postsynaptic currents (EPSCs) at MF-CA3 synapses upon mossy fiber stimulation. After 15-min of OGD, we observed the changes of synaptic transmission. We also co-applied blockers of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptors(AMPA receptors, which blocked by kynurenic acid), metabotropic glutamate receptors(mGluRs, which blocked by LY341495) or calcium chelator during OGD treatment to examine whether OGD-induced alteration in synaptic transmission requires activation of these receptors or increase of calcium. **Results:** ①15-min OGD induced LTD of AMPA receptor (AMPA)-mediated synaptic transmission at MF-CA3 synapses. ②OGD-induced LTD of AMPA-mediated responses was dependent on activation of mGluRs but not of AMPARs. ③Removal of Ca^{2+} from ACSF during OGD or inclusion of Ca^{2+} chelator BAPTA to the patch pipette solution abolished LTD. **Conclusion:** OGD induces LTD of AMPA-mediated synaptic responses at MF-CA3 synapses. This synaptic plasticity requires activation of mGluRs and intracellular Ca^{2+} increase without AMPARs.

[Key words] oxygen/glucose deprivation; LTD; AMPARs; mGluR; Ca^{2+}

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(06): 761-765]

[基金项目] 国家自然科学基金(81030023)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn

缺血性脑卒中是位列于心血管疾病、癌症之后,导致中老年人死亡的主要脑血管意外类疾病,严重危害人类健康。因此,探究缺血机制,寻找抗脑缺血神经保护方法具有重要意义。海马是大脑中参与学习记忆的重要结构,海马各个区域对于缺血的耐受能力不同,其中CA1区是对缺血最敏感的区域,而CA3区和齿状回区域的耐受能力最强^[1-2]。关于这方面机制的研究有很多,例如不同部位谷氨酸受体表达和敏感性的不同^[3-4];线粒体功能和钙离子内流的差异^[5],但是关于CA3区域较相邻的CA1对于缺血损伤耐受能力更强的具体机制至今仍不明确。“氧糖剥夺”模型作为研究脑缺血的离体模型被广泛应用^[6-9],本研究使用该模型通过电生理的方法探讨经典的苔藓纤维(mossy fiber, MF)-CA3通路上能否诱导出突触传递减弱现象以及可能的分子机制,这可能为进一步研究CA3区缺血缺氧机制,以及将CA3区对于缺血损伤的耐受能力应用在神经保护中奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料

新生SD大鼠,雌雄不拘,2~3周,清洁级,由南京医科大学实验动物中心提供。所有动物均在12 h光照/12 h黑暗周期环境中常温饲养,保持动物自由摄食及饮水。

α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体阻断剂犬尿喹啉酸、钙离子螯合剂BAPTA、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体阻断剂BMI、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体阻断剂AP-5、AMPA受体阻断剂NBQX和EGTA、MgATP、phosphocreatine、Na₂GTP、QX-314(Sigma公司,美国),代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs)阻断剂LY374955(Tocris公司,英国),K-methylsulfate(Across Organics公司,美国),HEPES(石家庄沃宏生物试剂有限公司)。其他试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 脑片制备

用乙醚将乳大鼠深度麻醉,断头取脑,在冰冻的氧饱和和人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid, ACSF)中迅速分离出完整海马。用Leica切片机迅速均匀切出厚度为400 μ m的海马脑片,将脑片转移至氧饱和的ACSF中,恒温下(<30 $^{\circ}$ C)孵育至少1 h待

用。所有脑片只能在孵育后1~8 h内使用。ACSF成分:126 mmol/L NaCl, 2.5 mmol/L KCl, 1.25 mmol/L KH₂PO₄, 0.25 mmol/L MgCl₂·6H₂O, 26 mmol/L NaHCO₃, 20 mmol/L Glucose, 1 mmol/L CaCl₂, 95% O₂/5% CO₂混合气体氧饱和。ACSF用于实验中切取脑片、孵育脑片以及脑片的灌流。

1.2.2 电生理记录

将孵育好的脑片转移到记录槽中,氧饱和ACSF灌流6~8 mL/min,以保证快速的溶液置换。在Olympus BX51WI正置显微镜下(配有4 \times 普通物镜和60 \times 的水浸物镜),通过图像传感器在电脑上实时观察CA3锥体神经元。用电极拉制仪(SUTTER公司,美国)拉制记录电极(玻璃微电极),阻抗2~8 M Ω 。全细胞记录电极灌充电极内液,内液成分:130 mmol/L K-methylsulfate, 10 mmol/L HEPES, 10 mmol/L KCl, 0.1 mmol/L EGTA, 4 mmol/L MgATP, 0.3 mmol/L Na₂GTP, 4 mmol/L NaCl, 10 mmol/L phosphocreatine, 5 mmol/L QX-314, pH值为7.2。

将同心圆刺激电极(MCE-100/200)置MF上,给予刺激脉冲。给予频率0.05 Hz、强度20~50 μ A、时程100~300 μ s的刺激脉冲诱导出相应的兴奋性突触后电位。实验中选取海马脑片上CA3区锥体神经元为记录对象,要求胞体饱满均匀,边界清晰。

采用全细胞膜片钳电压钳(V-C)模式时记录兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic currents, EPSC),细胞钳制到-65 mV。实验过程中,去除串联电阻(R_s)变化幅度>20%的记录数据,串联电阻>30 M Ω 的记录数据。采用细胞外场电位记录场兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potentials, fEPSP),模式置于I = 0,玻璃记录电极中灌充ACSF。逐渐增大刺激强度,得到刺激-反应曲线,最大反应波幅>1 mV的脑片可用于实验。

1.2.3 氧糖剥夺模型

建模过程中,脑片暴露于氧糖剥夺ACSF中15 min,再灌注正常的氧饱和ACSF。

1.2.4 数据采集和分析

实验中所有外部刺激均由刺激器(Master-8, A.M.P.I.公司,以色列)输出,经隔离器(ISO-Flex, A.M.P.I.公司,以色列)给至刺激电极,放大器为Axon 700B(Axon Instruments公司,美国),数据采集接口用Digidata 1440A进行数字/模拟信号转换,数据采集使用2 kHz低通滤波,并在5~10 kHz采样。

所有记录到的EPSC或fEPSP均以幅度大小进行计算,用诱导前5 min基础状态的幅度平均值进

行标准化,散点图中每个点代表标准化后幅度值,统计图中每个点代表连续 3 个 EPSP 或 fEPSP 幅度平均后的标准化值。各组中平均强度指记录过程中最后 5 min 的平均值。

1.3 统计学方法

实验结果用 Clampfit 10.2 软件进行分析处理,再用 Excel 2003 和 SPSS 13.0 统计软件进行分析。所有实验数据均用均数 \pm 标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,数据比较在 5 min 的基线与处理后最后 5 min 内进行,两组间比较用独立样本 *t* 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

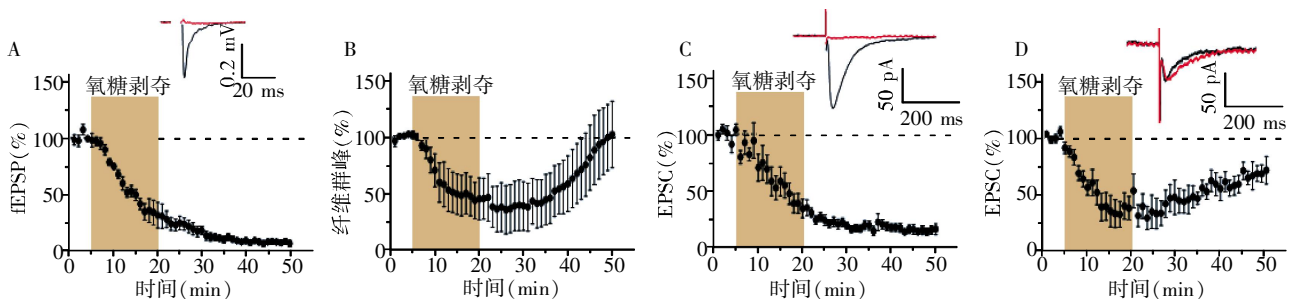
2 结果

2.1 氧糖剥夺引起 MF-CA3 突触传递的 LTD 现象

在离体海马脑片上刺激 MF-CA3 纤维通路,记录 CA3 区域细胞外场电位(未加任何阻断剂)。正常氧饱和 ACSF 灌流记录 5 min 基线稳定后,氧糖剥夺 15 min,再换用正常氧饱和 ACSF 快速洗脱,持续记录 30 min 恢复期。结果显示 MF-CA3 突触传递持久大幅度减弱 $[(7 \pm 1)\%, n=6, t=-40.377, P < 0.01,$

图 1A],引起长时程抑制(long-term depression, LTD)。细胞外突触前纤维群峰记录,结果显示氧糖剥夺 15 min 造成纤维群峰短暂减弱,但在 30 min 恢复期内几乎回复到基线值 $[(96 \pm 12)\%, n=4, t=-0.372, P > 0.05,$ 图 1B]。该结果表明氧糖剥夺引起的突触传递持久减弱可能与突触前动作电位的抑制没有关系。

同样刺激 MF-CA3 纤维通路,全细胞膜片钳电压钳模式记录 CA3 锥体神经元。全程灌流液加入 NMDA 受体阻断剂 AP-5(50 $\mu\text{mol/L}$)和 GABA 受体阻断剂 BMI(10 $\mu\text{mol/L}$),分离出 AMPA 电流。以下关于 AMPA 受体 EPSC 的实验外液中均存在 AP-5 和 BMI。氧糖剥夺 15 min 后,AMPA 电流同样持久大幅度的减弱 $[(15 \pm 2)\%, n=6, t=-28.806, P < 0.01,$ 图 1C]。全程灌流液加入 AMPA 受体阻断剂 NBQX(20 $\mu\text{mol/L}$)和 GABA 受体阻断剂 BMI(10 $\mu\text{mol/L}$),分离出 NMDA 电流。氧糖剥夺 15 min, NMDA 电流短暂减弱后大幅度回复 $[(164 \pm 17)\%, n=5, t=-5.565, P < 0.01,$ 与 21~25 min 相比,图 1D]。结果表明氧糖剥夺引起的突触传递减弱可能是由突触后



A: 15 min 氧糖剥夺处理引起 MF-CA3 突触 fEPSP 的 LTD 现象;B: 15 min 氧糖剥夺处理对纤维群峰的影响不明显;C: 15 min 氧糖剥夺处理引起 AMPA 受体介导电流 EPSC 的 LTD 现象;D: 15 min 氧糖剥夺处理虽然短暂抑制 NMDA 受体介导电流 EPSC,但这种抑制作用在氧糖剥夺后逐渐消失。黑线:氧糖剥夺前;红线:氧糖剥夺后 26~30 min。

图 1 氧糖剥夺引起 MF-CA3 突触传递的 LTD 现象

Figure 1 OGD induces LTD at MF-CA3 synapses

AMPA 受体电流减弱所介导的。

2.2 氧糖剥夺引起的 LTD 不需要氧糖剥夺过程中 AMPA 受体的激活

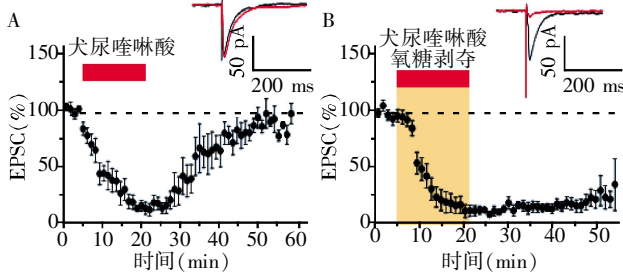
图 1C 的结果是在全程有 NMDA 受体阻断剂存在的情况下得到的,表明氧糖剥夺引起的突触传递减弱现象不依赖氧糖剥夺过程中 NMDA 受体的激活。为了检测该现象是否需要氧糖剥夺过程中 AMPA 受体的激活,采用低亲和力的 AMPA 受体抑制剂犬尿喹啉酸(2 mmol/L)。灌流犬尿喹啉酸 15 min 能显著降低 AMPA 受体 EPSC 的幅度 $[(18 \pm 2)\%, n=5, t=-23.963, P < 0.01,$ 图 2A],洗脱后几乎回复

到基线值 $[(95 \pm 4)\%, n=5, t=-1.874, P > 0.05,$ 图 2A]。在氧糖剥夺 15 min 过程中,用犬尿喹啉酸抑制 AMPA 受体的活性,结果显示 LTD 没有被阻断 $[(28 \pm 5)\%, n=6, t=-12.559, P < 0.01,$ 图 2B],表明氧糖剥夺过程中,AMPA 受体的激活可能不是 AMPA 功能下调,产生突触传递减弱的机制。这种氧糖剥夺引起的 LTD 并不需要氧糖剥夺过程中 AMPA 受体的激活。

2.3 氧糖剥夺引起的 LTD 需要氧糖剥夺过程中 mGluRs 的激活

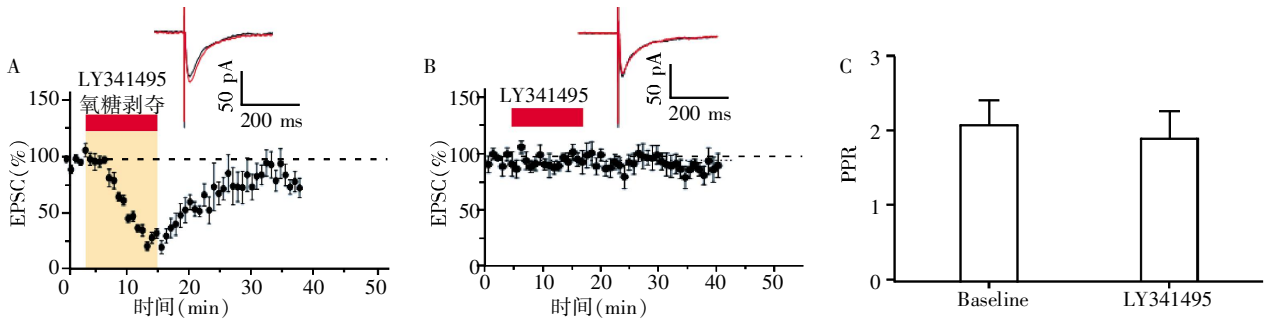
现知 mGluRs 的亚型共有 8 种,分为 3 类。在氧糖剥夺 15 min 过程中,用 LY341495(100 $\mu\text{mol/L}$)阻

断所有 mGluRs 亚型。结果显示突触传递的 LTD 被阻断 [(84 ± 5)%, n=5, t=-2.009, P> 0.05, 图 3A], 表明 mGluRs 的激活发挥重要作用。单独灌流 LY341495 没有影响 AMPA 受体 EPSC 的幅度 [(94 ± 4)%, n=



A: 2 mmol/L 犬尿喹啉酸抑制 AMPA 受体电流的作用在犬尿喹啉酸洗脱后消失, 不能产生持续抑制作用; B: 15 min 氧糖剥夺处理过程中, 同时使用 2 mmol/L 犬尿喹啉酸阻断 AMPA 受体活性, 不能阻断 LTD。黑线: 灌流犬尿喹啉酸或者氧糖剥夺前; 红线: 灌流犬尿喹啉酸后 31~35 min 或者氧糖剥夺后 26~30 min。图 2 氧糖剥夺引起的 LTD 不需要氧糖剥夺过程中 AMPA 受体的激活

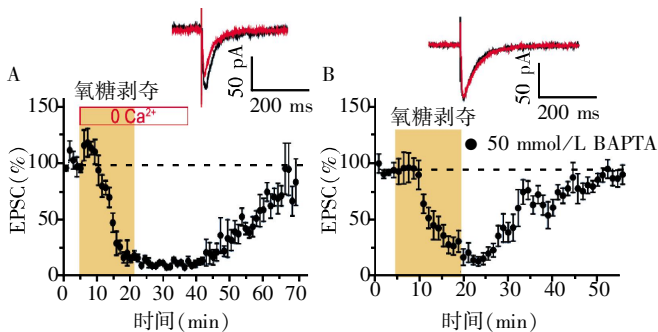
Figure 2 OGD-induced LTD does not require AMPARs activation during OGD treatment



A: 15 min 氧糖剥夺处理过程中, 同时使用 mGluRs 阻断剂 LY341495 (100 μmol/L) 翻转 LTD; B: 单独使用 mGluRs 阻断剂 LY341495 (100 μmol/L) 对 AMPA 受体 EPSC 无影响; C: 单独使用 LY341495 与基线比较的配对脉冲比例。黑线: 氧糖剥夺或者灌流 LY341495 前; 红线: 氧糖剥夺或者灌流 LY341495 后 26~30 min。

图 3 氧糖剥夺引起的 LTD 需要氧糖剥夺过程中 mGluRs 的激活

Figure 3 OGD-induced LTD requires mGluRs activation during OGD treatment



A: 15 min 氧糖剥夺处理(氧糖剥夺溶液中无 Ca²⁺)后持续灌流无钙 ACSF 对 AMPA 受体 EPSC 的影响; B: 记录电极中加入 50 mmol/L BAPTA 对氧糖剥夺引起的 LTD 的影响。黑线: 氧糖剥夺前; 红线: 灌流无钙 ACSF 或者氧糖剥夺后 26~30 min。

图 4 氧糖剥夺引起的传递减弱需要胞内外钙离子的参与
Figure 4 OGD-induced LTD requires both intracellular and extracellular calcium

5, t=-1.599, P> 0.05, 图 3B] 或者配对脉冲比例 (paired-pulse ratio, PPR) [(90 ± 7)%, n=5, t=-0.378, P> 0.05, 图 3C], 这些结果提示阻断 mGluRs 不会影响基础状态下 AMPA 受体介导电流的反应, 也不影响突触前递质释放。

2.4 氧糖剥夺引起的传递减弱需要钙离子的参与

为了检测突触传递的减弱是否依赖钙离子, 采用了 2 套实验方案。在氧糖剥夺 15 min 及之后恢复期 15 min 过程中剥夺 ACSF 中钙离子, 结果显示 AMPA 受体 EPSC 幅度有明显的持续减弱 [(13 ± 1)%, n=5, t=-27.514, P< 0.01, 图 4A], 恢复钙离子后, 减弱被逆转 [(83 ± 7)%, n=5, t=-1.755, P> 0.05, 图 4A]; 记录微电极中添加钙离子螯合剂 BAPTA (50 mmol/L) 的结果显示, AMPA 受体 EPSC 幅度的减弱同样也被阻断 [(97 ± 4)%, n=5, t=-0.984, P> 0.05, 图 4B]。2 套方案的结果均表明钙离子在氧糖剥夺引起的传递减弱中发挥重要作用。

3 讨论

神经组织的活动需要大量能量, 人脑重量只有体重的 2%, 其耗氧量却高达人体总耗氧量的 20%。脑组织短暂缺血缺氧, 必然会导致神经元的死亡和部分神经功能的丧失。而氧糖剥夺是一种公认的离体缺血缺氧模型, 因此本研究通过对海马脑片 CA3 神经元进行缺血缺氧, 探究其具体机制, 以期望为脑缺血的干预治疗提供理论基础。

本研究结果证明在氧糖剥夺 15 min 后, AMPA 受体调节 MF-CA3 突触传递 LTD 现象。实验中观察到的 LTD 可能存在各种生理机制, 包括突触前动作电位的减弱, 突触前神经递质释放的减少, 以及突触后受体的失活或清除。根据本实验的结果, 推测这种 MF-CA3 突触传递减弱可能是由于突触后 AMPA 受体失活或

者清除引起的:①突触前纤维群峰在氧糖剥夺后没有明显减弱;②NMDA 受体电流在氧糖剥夺后快速恢复,而 AMPA 受体电流则持久减弱;③BAPTA 螯合突触后钙离子能够阻断传递减弱现象。

据文献报道,AC(associational/commissural)-CA3 通路 AMPA 受体 EPSC 长时程增强(long-term potential,LTP)需要诱导过程中 NMDA 受体的激活,mGluR1 则不需要^[10];而 MF-CA3 通路 AMPA 受体 EPSC LTD 需要 L 型钙通道介导的钙离子内流的参与,与诱导过程中 NMDA 受体和 mGluRs 的激活没有关系^[11-12],这种 MF 突触的 LTD 是由于 AMPA 受体从突触后膜上清除引起的^[13]。这些研究表明 CA3 神经元突触后的信号通路有多种,但很多参与的分子是相似的。本研究中揭示的氧糖剥夺引起的 AMPA 受体调节的突触传递减弱及其机制表明突触可塑性和氧糖剥夺存在一些相似的细胞内通路。

本研究证实了 CA3 与 CA1 神经元对于氧糖剥夺截然不同的反应,这验证了 CA3 神经元对于缺血损伤更具耐受能力,与文献报道一致。氧糖剥夺引起的传递减弱发生部位为何局限在 CA3 而不在 CA1 区域^[14],其具体机制只有初步研究。据文献报道,mGluRs 以及钙离子内流在 CA1 区域也发挥同样重要的作用^[15-16],因此不足以解释 CA3 与 CA1 神经元对于氧糖剥夺显著的差别。我们将进一步探索其中的机制,腺苷受体可能是需要重点研究的对象,因为其在海马中广泛分布,并且可能具有抗缺血的神经保护作用^[17-18]。

[参考文献]

- [1] Vishwakarma SK,Bardia A,Tiwari SK,et al. Current concept in neural regeneration research: NSCs isolation, characterization and transplantation in various neurodegenerative diseases and stroke: A review[J]. J Adv Res,2014,5(3):277-294
- [2] Kirino T,Tamura A,Sano K. Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia-reversible and irreversible types of ischemic cell damage[J]. Prog Brain Res,1985,63:39-58
- [3] Butler TR,Self RL,Smith KJ,et al. Selective vulnerability of hippocampal cornu ammonis 1 pyramidal cells to excitotoxic insult is associated with the expression of polyamine-sensitive N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptors[J]. Neuroscience,2010,165(2):525-534
- [4] Wang X,Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain[J]. Front Aging Neurosci,2010,2:12
- [5] Stanika RI,Winters CA,Pivovarov NB,et al. Differential NMDA receptor-dependent calcium loading and mitochondrial dysfunction in CA1 vs. CA3 hippocampal neurons[J]. Neurobiol Dis,2010,37(2):403-411
- [6] Nadjafi S,Ebrahimi SA,Rahbar-Roshandel N. Protective effects of berberine on oxygen-glucose deprivation/reperfusion on oligodendrocyte cell line (OLN-93) [J]. Int J Prev Med,2014,5(9):1153-1160
- [7] Wang M,Zhong D,Zheng Y,et al. Damage effect of interleukin(IL)-23 on oxygen-glucose deprived cells of the neurovascular unit via IL-23 receptor[J]. Neuroscience,2015,289:406-416
- [8] Allard J,Paci P,Vander Elst L,et al. Regional and time-dependent neuroprotective effect of hypothermia following oxygen-glucose deprivation [J]. Hippocampus,2015,25(2):197-207
- [9] Gouix E,Buisson A,Nieoullon A,et al. Oxygen glucose deprivation-induced astrocyte dysfunction provokes neuronal death through oxidative stress [J]. Pharmacol Res,2014,87:8-17
- [10] Kobayashi K,Poo MM. Spike train timing-dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers[J]. Neuron,2004,41(3):445-454
- [11] Lei S,Pelkey KA,Topolnik L,et al. Depolarization-induced long-term depression at hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal neuron synapses[J]. J Neurosci,2003,23(30):9786-9795
- [12] Frank CA. How voltage-gated calcium channels gate forms of homeostatic synaptic plasticity[J]. Front Cell Neurosci,2014,8:40
- [13] Ho MT,Pelkey KA,Pelletier JG,et al. Burst firing induces postsynaptic LTD at developing mossy fibre-CA3 pyramidal synapses[J]. J Physiol,2009,587(18):4441-4454
- [14] Dennis SH,Jaafari N,Cimarosti H,et al. Oxygen/glucose deprivation induces a reduction in synaptic AMPA receptors on hippocampal CA3 neurons mediated by mGluR1 and adenosine A3 Receptors[J]. J Neurosci,2011,31(33):11941-11952
- [15] Luscher C,Huber KM. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease[J]. Neuron,2010,65(4):445-459
- [16] Detert JA,Adams EL,Luscher JD,et al. Pretreatment with apoequorin protects hippocampal CA1 neurons from oxygen-glucose deprivation [J]. Plos One,2013,8(11):e79002
- [17] Pedata F,Puqliese AM,Coppi E,et al. Adenosine A2A receptors modulate acute injury and neuroinflammation in brain ischemia[J]. Mediators Inflamm,2014,2014:805198
- [18] Melani A,Puqliese AM,Pedata F. Adenosine receptors in cerebral ischemia[J]. Int Rev Neurobiol,2014,119:309-348