◇综 述◇

I型 mGluRs 在急性脑损伤中的作用及药物研究进展

侯逢生 综述,吴超然,刘 刚,廖 红 审校

(中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室新药筛选与药效评价中心,南京 210009)

摘要 谷氨酸受体广泛分布于中枢神经系统并参与兴奋性神经递质的传递,包括离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体。其中代谢型谷氨酸受体(mGluRs)可调节神经元兴奋性和突触可塑性,并且被分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型。Ⅰ型 mGluRs (mGluR1 和 mGluR5)在精神类疾病和神经退行性疾病中的作用已经得到了广泛研究,其在急性脑损伤中扮演的重要角色近年来更是受到了众多研究者的密切关注。多项研究证实,Ⅰ型 mGluRs 能够参与改善急性脑损伤中的炎症反应、细胞凋亡、神经网络紊乱以及运动功能障碍等。因此,Ⅰ型 mGluRs 有望成为治疗急性脑损伤的潜在有效靶点。现对Ⅰ型 mGluRs 在中枢神经系统的分布、功能,及其在急性脑损伤中的作用进行概述,并探讨靶向Ⅰ型 mGluRs 的药物开发潜力。

关键词 mGluR5; mGluR1; 负变构调节剂; 正变构调节剂; 急性脑损伤

中图分类号 R 741

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2024)11 - 2052 - 07 doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2024.11.022

代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs)属于 C 类 G 蛋白偶联受体(class C G-protein coupled receptors, GPCRs)。根据氨基酸序列的一致性、Gα 蛋白偶联信号和药理学特性,mGluRs 可被细分为 3 类: I 型 mGluRs (mGluR1 和mGluR5)、II 型 mGluRs (mGluR2 和 mGluR3)和II型 mGluRs (mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8)。其中 I 型 mGluRs 主要表达在突触后膜上,并与第二信使 Gαq/11 蛋白偶联激活下游信号通路,完成对神经元兴奋性和突触可塑性的调节[1]。

近些年来, I 型 mGluRs 受到众多关注,并且已有综述^[2]总结了该类受体在多种慢性神经疾病中的作用。除此之外,还有大量实验探索了 I 型 mGluRs 与急性脑损伤之间的联系,但鲜有文献总结该类研究的进展。因此,该文将总结 I 型 mGluRs 在创伤性脑损伤(traumatic brain injury,TBI)、缺血性脑卒中(ischemic stroke)和脑出血(intracerebral hemorrhage)疾病中作用的现有研究成果,并探讨靶向 I 型 mGluRs 的药物开发潜力。

1 mGluR1 和 mGluR5 的结构与分布

2024-05-11 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82073831、82372577) 作者简介:侯逢生,男,硕士研究生;

廖 红,女,研究员,博士生导师,通信作者,E-mail: hliao @ cpu. edu. cn

I型 mGluRs 以二聚体的形式存在,通过与 G蛋白偶联对调控细胞的各项活动。mGluRs 的每个单体由一个负责与配体结合的配体结合域(ligand-binding domain,LBD)、一个胞内 C 端结构域(C-terminal domain,CTD)、一个具有 7 螺旋结构的跨膜结构域(transmembrane domain,TMD),以及一个连接LBD 和 TMD 的富含半胱氨酸的结构域(cysteinerich domain,CRD)组成。

I型 mGluRs 在中枢神经系统中广泛分布,其中 mGluR1 于海马的 CA3 区、小脑、嗅球和丘脑高表达,而 mGluR5 主要在海马的 CA1 和 CA3 区、皮层、纹状体和嗅球高表达^[3]。除了突触后膜,也有文献^[1,4]报道 I型 mGluRs 定位于突触前膜和小胶质细胞。此外,小鼠大脑发育早期时的星形胶质细胞上也会高表达 mGluR5,但在进入成年期后其表达水平会显著下降^[5]。

2 I型 mGluRs 的生理功能及介导的信号通路

当 I 型 mGluRs 与谷氨酸结合后会诱导许多下游信号通路的激活并调节多种生理过程。 I 型 mGluRs 通过 Gαq/11 激活磷脂酶 C (phospholipase C,PLC),激活后的 PLC 会催化 4,5-二磷酸磷脂酰 肌醇 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 水解并生成 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol-1,4,5-triphosphate,IP3)和甘油二酯 (1,2-diacylglycerol,DAG)。IP3 与内质网 (endoplasmic reticulum,ER)上

的 IP3 受体(IP3 recepter, IP3R)结合,触发细胞内储存的 Ca²⁺的动员和释放, Ca²⁺继续活化钙调蛋白(calmodulin, CaM),继而激活下游 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性激酶 II (calcium / calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II),激活的 CaMK II 可以磷酸化多种突触蛋白并调节其功能。此外,释放的 Ca²⁺信号还可以协同 DAG 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),而后磷酸化下游靶蛋白以及调节离子通道^[6]。

除了与 Gaq/11 偶联外,突触后膜上的 I 型 mGluRs 还可以通过支架蛋白介导其他下游效应。 I 型 mGluRs 通过 Homer-Shank-GKAP-PSD95 复合物直接连接到 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),并调节 Ca²+的内流^[7]。此外, I 型 mGluRs 还可以通过 Homer 蛋白直接激活 ER 上的 IP3R、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2),前者可以调控 ER 内的 Ca²+释放,而后者会直接影响到细胞的存活^[2]。 I 型 mGluRs 还可以通过 Homer-Shank 偶联到磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide-3

kinase, PI3K), PI3K 则会调控蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycinm, mTOR)信号通路,此通路已被证明可以调控细胞的存活、代谢和增殖^[6]。除此之外, I 型 mGluRs 还可以通过激酶 Pyk2 和Fyn 调节 NMDAR 的磷酸化,增强 NMDAR 介导离子内流的能力^[8](图1)。

还有研究^[5]指出 I 型 mGluRs 在病理条件下影响了小胶质细胞促炎表型的激活。由于 mGluR1 和mGluR5 的分布不同,二者在不同细胞上也能发挥独特的作用。例如,在星形胶质细胞上,Xu et al^[9]发现 mGluR5 可以调节星形胶质细胞对 γ-氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA)的摄取。mGluR5 在小脑呈低表达水平^[3],但 mGluR1 却高表达于小脑皮层的唯一传出神经元浦肯野细胞,并参与调控了浦肯野细胞的放电等活动^[10]。

3 I型 mGluRs 在急性脑损伤中的作用及机制

急性脑损伤在全球范围内有着高发病率和病死率,它包括TBI、缺血性脑卒中和脑出血等。大量研

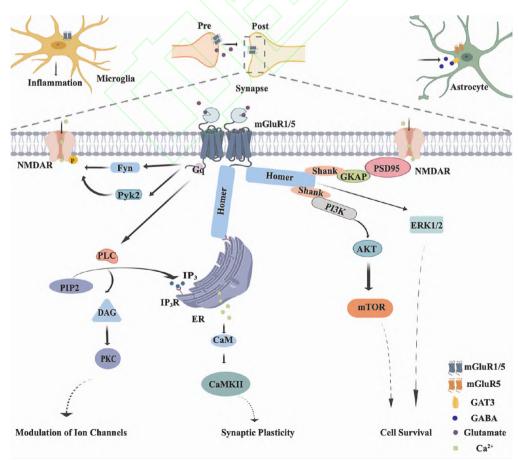


图 1 I 型 mGluRs 信号通路示意图

Fig. 1 Schematic diagram of Type I mGluRs signal pathway

究证实在急性脑损伤中, I型 mGluRs 有潜力成为消除炎症损伤、抑制细胞凋亡、调节突触可塑性和促进大脑功能障碍恢复的有效靶点(见表1)。

3.1 TBI TBI是一种通常由外力引起的以脑功能紊乱为特征的疾病,它严重地危害到了人类健康乃至生命安全。目前针对 TBI 所造成的原发性损伤,依然以临床手术拯救病人的生命为第一任务,但之后的继发性损伤由于病理过程复杂,还没有很好的治疗策略。

Yang et al^[11]报道敲除 mGluR5 可显著降低小鼠 TBI 损伤后第 1 天的血脑屏障通透性,并减少中性粒细胞对脑实质的浸润。然而,更多的研究结果则表明激动 mGluR5 在 TBI 中表现出神经保护作用。例如,Loane et al^[12]使用选择性激动剂 2-氯-5羟苯基甘氨酸 [(RS)-2-chloro-5-hydroxyphenylglycine, CHPG]激动 mGluR5 后可以减少小鼠 TBI 后的损伤体积并改善运动功能障碍。体内实验结果显示,CHPG 可以减少大鼠 TBI 损伤后的脑水肿体积、抑制小胶质细胞促炎表型激活并降低细胞炎症因子

IL-1β、IL-6 和 TNF- α 的水平^[13]。Bhat et al^[14]也证实激动 mGluR5 可以通过 Akt/GSK-3β/CREB 信号通路抑制促炎小胶质细胞的激活。另一方面,Ren et al^[15]发现小鼠 TBI 损伤后微血管内皮细胞上的mGluR5 表达下调,在敲除 mGluR5 后增加了损伤后第7 天血脑屏障通透性,而 CHPG 可以通过 PLC/PKC μ /c-Jun 信号通路促进紧密连接蛋白 ZO-1 的表达。此外,激动星形胶质细胞上的 mGluR5 可以通过 ERK/CREB/Rab11 信号通路提高 γ 氨基丁酸转运体 3(GABA transporter 3,GAT3)的表达,从而促进星形胶质细胞对 GABA 的摄取并改善小鼠 TBI 损伤后的认知功能障碍^[12]。

与 mGluR5 相比,聚焦 mGluR1 在 TBI 中作用的 研究较少,且现有的研究成果都认为抑制 mGluR1 在 TBI 中表现出神经保护作用。例如,选择性 mGluR1 抑制剂1-氨基茚-1,5-二羧酸(1-ami- noindane-1,5-dicarboxylic acid, AIDA)可以减少细胞损伤后乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放和凋亡细胞数量,同时显著减少大鼠TBI后的损伤体积并

表 1 I型 mGluRs 在急性脑损伤中的作用及机制

Tab. 1 The role and mechanism of type I mGluRs in acute brain injury

Receptor	Role	Mechanism	Disease	Disease
mGluR5	Knockout of mGluR5 improves neurological dys-	Decreases blood-brain barrier permeability post-TBI,	TBI	[11]
	function in mice.	reducing neutrophil infiltration.		
	CHPG activation of mGluR5 reduces brain ede-	Reduces microglia-related inflammatory response and	TBI	[13]
	ma in rats.	decreases cytokine levels.		
	VU0360172 activation of mGluR5 reduces neu-	Modulates microglial phenotype switch via Akt/	TBI	[14]
	roinflammation.	GSK-3β/CREB signaling pathway.		
	CHPG activation of mGluR5 maintains blood-	Promotes expression of tight junction protein ZO-1	TBI	[15]
	brain barrier integrity.	via PLC/PKCμ/c-Jun signaling pathway.		
	VU0360172 activation of mGluR5 improves cog-	Enhances GAT3 expression via ERK/CREB/Rab11	TBI	[9]
	nitive dysfunction post-injury in mice.	signaling, promoting astrocytic GABA uptake.		
	MTEP inhibition of mGluR5 improves sensori-	Promotes recovery of neural network connectivity	Ischemic	[18]
	motor dysfunction post-injury in mice.	post-injury.	Stroke	
	VU0092273 activation of mGluR5 reduces neu-	Reverses ischemic injury-induced downregulation of	Ischemic	[20]
	ronal damage.	AMPAR subunit GluA2, reducing Ca ²⁺ influx.	Stroke	[20]
	CHPG activation of mGluR5 improves neurologi-	Promotes neurogenesis in the injured area.	Cerebral	[24]
	cal deficits in mice.	Tromotes neurogenesis in the injured area.	Hemorrhage	
	VU0360172 activation of mGluR5 reduces neu-	Reduces microglia-related inflammation and decrea-	Cerebral	[25]
	ronal apoptosis and tissue edema.	ses cytokine levels.	Hemorrhage	
mGluR1	LY367385 inhibition of mGluR1 reduces post-	Decreases tyrosine phosphorylation of NMDAR sub-	Ischemic	[21]
	injury infarct volume.	unit NR2A.	Stroke	
	Interfering peptides disrupting the mGluR1-	Reduces excitotoxicity on neurons and reverses	Ischemic	[23]
	NMDAR interaction reduce infarct volume and	NMDAR regulation of ERK1/2.	Stroke	
	improve neurological dysfunction in mice.	The regulation of Bretti, 21		
	JNJ16259685 inhibition of mGluR1 improves	Reduces intracellular Ca ²⁺ release <i>via</i> IP3-Ca ²⁺	Cerebral	[26]
	neurological deficits in mice.	signaling pathway and decreases apoptosis.	Hemorrhage	
	Restoration of mGluR1-PI3K interaction im-	Increases p-PI3K and p-AKT expression, further re-	Cerebral	[27]
	proves neurological deficits in mice.	ducing apoptosis.	Hemorrhage	

改善运动功能障碍[16]。

综上, I型 mGluRs 在神经元存活、小胶质细胞促炎表型激活、血脑屏障通透性和 GABA 摄取方面表现出了调控作用。然而激动或抑制 I型 mGluRs 在不同研究中都表现出对 TBI 有治疗效果, 因此还需进一步的实验阐明该类受体在 TBI 中的复杂作用。

3.2 缺血性脑卒中 卒中是世界上第二大致死原 因和第三大致残原因,在不同类型的卒中里,缺血性 卒中发病率最高,占卒中总数的 70% ~80%。临床上一般会立即采取积极的干预措施应对缺血性卒中,如静脉溶栓治疗和机械取栓等。虽然有多种抗凝血和抗血小板聚集的药物,但治疗缺血性卒中和 改善损伤后功能障碍的药物治疗方法仍然有限[17]。

最新的研究成果显示, mGluR5 负变构调节剂 (negative allosteric modulators, NAMs) 3-[(2-甲基-1,3-噻唑基4-基)乙炔基]吡啶盐酸盐 3-[(2methyl-1, 3-thiazol-4-yl) ethynyl] pyridine hydrochloride, MTEP 可以促进光化学诱导的小鼠脑缺血 (photothrombotic model, PT) 损伤后的神经网络连接 的恢复,并改善小鼠的感觉运动功能障碍^[18]。Li et al^[19]证实同时给予 PT 小鼠 mGluR5 抑制剂 MPEP 和 mGluR1 抑制剂 LY367385 减少了损伤后胶质瘢 痕的形成。而 Cavallo et al [20] 则报道 mGluR5 正变 构调节剂 (positive allosteric modulator, PAM) VU0092273 可以逆转缺血损伤后 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)亚基 GluA2 的表达下调,从而减少 Ca2+ 内流并产生神经 保护作用。

Murotomi et al^[21] 发现 mGluR1 抑制剂 LY367385 可以减少 NMDAR 亚基 NR2A 酪氨酸位点的磷酸化和卒中损伤后的梗死体积。关于 mGluR1 与 NMDAR 之间的相互作用, Xu et al^[22]报道了 NMDAR 激活后会诱导 calpain 蛋白酶断开 mGluR1 与 PI3K 之间的联系, 从而失去了 PI3K/AKT 信号通路对细胞存活的积极影响。Lai et al^[23]证明,通过干扰肽 TAT 打断 mGluR1 和 NMDAR 之间的连接不仅可以降低兴奋性毒性对神经元的影响,还可以逆转 NMDAR 对 ERK1/2 的调节,并最终改善小鼠缺血性卒中后的运动功能障碍。

在缺血性脑卒中的相关研究中, I 型 mGluRs 在降低兴奋性毒性、促进细胞存活、恢复神经网络连接、减小梗死体积及改善运动功能障碍等方面都展 现了其治疗潜力。然而,现有的研究对 I型 mGluRs 在缺血性脑卒中疾病中发挥作用的具体机制探究还不够深入,后续还需要更多的实验来证明 I型 mGluRs 所扮演的确切角色。

3.3 脑出血 脑出血是一种以脑实质出血为特征的脑卒中,脑实质出血会对脑组织造成毁灭性的损伤,并导致长期的神经功能缺陷。虽然脑出血只占所有类型卒中的10%~15%,然而却能够造成高比例的发病率和病死率。虽然近些年在脑出血的病因、病理生理、急性治疗和预防方面都取得了重大进展,但该疾病还是存在着较差的临床预后并面临诸多挑战。

研究^[24]发现,大脑 SVZ 区的 mGluR5 在大鼠脑 出血损伤后表达增加,使用 CHPG 激动 mGluR5 可 以促进神经发生并改善大鼠的神经功能缺陷。 Zhang et al^[25]发现,激动 mGluR5 可以抑制蛛网膜下 腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)大鼠的小胶 质细胞激活,降低炎症因子水平,减少神经元的凋亡 并改善组织水肿。

与mGluR5不同的是,现有的研究^[26]成果表明抑制mGluR1可以在 SAH 损伤后降低兴奋性毒性作用、提高血脑屏障完整性和促进细胞存活。Wang et al^[27]还发现在 SAH 大鼠中也存在 calpain 蛋白酶对 mGluR1与 PI3K之间联系截断的现象,而在使用 TAT-mGluR1 阻断这种现象后提高了 p-PI3K 和 p-AKT 的表达,减少了细胞凋亡并改善了 SAH 大鼠的神经功能缺陷。

脑出血后 I 型 mGluRs 在小胶质细胞促炎表型激活、兴奋性毒性、神经元存活、维持血脑屏障完整性等方面都扮演了重要角色。由于脑出血的病理过程复杂且有着高死亡率,所以还需要更多的研究来探索 I 型 mGluRs 在疾病不同阶段中的作用来降低病死率和促进患者功能康复。

4 药物研究进展

传统的 I 型 mGluRs 激动/抑制剂主要通过正构位点(内源性配体的结合位点)与受体完成结合。较常见的几种 I 型 mGluRs 激动/抑制剂有: CHPG、(RS)-3,5-二羟基苯基甘氨酸 [(RS)-3,5-dihydroxyphenylglycine,DHPG]和 α -甲基-4-羧苯基甘氨酸(α -methyl-4-carboxyphenyl glycine,MCPG)等。DHPG 是应用最为广泛的 I 型 mGluRs 选择性激动剂,同时也是最具选择性的 I 型 mGluRs 激动剂,对mGluR1 和 mGluR5 具有相似的效力。CHPG 是

mGluR5 的选择性激动剂,与 DHPG 相比其效力较弱,因此用途有限。MCPG 是一种常用的 I 型 mGluRs 选择性抑制剂,在研究中被广泛使用。

由于 mGluRs 家族的正构位点高度保守,因此很难开发出对 mGluRs 亚型具有高度选择性和亲和力的正构配体。而 I 型 mGluRs 的 7 次跨膜结构中存在着多个潜在变构结合位点,所以更多研究者开始关注变构调节剂的研发。变构调节剂具有减少不良反应、提高选择性和改善临床结果的优点。增强正构配体与受体结合后反应的变构调节剂为PAMs,而抑制正构配体与受体结合后反应的为NAMs,还有一些在没有正构配体的条件下也能激活受体的变构调节剂称为PAM 激动剂^[28]。

目前,已有多种靶向 mGluR5 的变构调节剂在临床研究中取得进展(表 2)。例如在神经退行性疾病中,有研究^[29]报道 Dipraglurant (NAM)能显著缓解帕金森病(Parkinson's disease, PD)引起的运动障碍,并且该药物已经完成了临床 II 期试验(NCT04857359)。BMS-984923 是一种沉默变构调节剂(silent allosteric modulator, SAM),能阻止淀粉样蛋白-β 寡聚物(Aβ oligomers, Aβo)在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中的毒性作用^[30],而该药物的临床研究也进入 I 期(NCT05817643)。在酒精使用障碍(alcohol use disorder, AUD)的研究中,GET-73 (NAM) 已进入临床 II 期(NCT04831684)并且其作用机制可能与该化合物对GABA 传递的影响有关^[31]。Basimglurant Sulfate (NAM)在治疗三叉神经痛、重度抑郁症和结节性硬

化症方面都取得了临床进展(NCT05217628、 NCT02433093 NCT05059327) Mavoglurant (NAM) 则是在可卡因使用障碍、脆性 X 综合征和酒精成瘾 等疾病的临床研究中获得了重要进展 (NCT03242928、NCT02920892 和 NCT06136195)。 除此之外,临床前研究[32]发现在细胞周期蛋白依赖 性激酶样 5 缺乏症中,3-氰基-N-(1,3-二苯基吡唑-5-基) 苯甲酰胺「(3-Cyano-N-(1, 3-diphenyl-1Hpyrazol-5-yl)benzamide, CDPPB](PAM)可以发挥治 疗作用。在另一项临床前研究[33]中, JF-NP-26(抑 制剂)被证实可以发挥镇痛作用。相比之下,近些 年针对 mGluR1 的临床前研究较少并且鲜有药物进 入临床试验,11C-LY2428703 是一种应用于 mGluR1 正电子发射断层扫描成像的放射性配体 (NCT01420952),用于可视化人类和动物中 mGluR1 表达的分布,但它的临床研究并没有达到预期的效 果[34]。在急性脑损伤相关的研究中,只有少数靶向 I型 mGluRs 的药物进入临床前探索阶段并且进展 缓慢,因此该类药物的临床研究还有很大的发展空 间。

结语及展望

I型 mGluRs 在降低急性脑损伤后的炎症反应、抑制细胞凋亡和维持神经网络连接等方面都展现出了调控能力,因此该类受体有望成为治疗急性脑损伤的潜在有效靶点。但究竟是激动还是抑制 I型 mGluRs 能产生有益作用,目前的研究还存有争议。造成不同研究结果的原因可能有以下两种:

表 2 处于临床研究阶段的靶向 I 型 mGluRs 药物
Tab 2 Targeted type I mGluRs drugs in clinical research stage

Drug	Type	Disease/Study Phase	Clinical Number or Reference
Mavoglurant	mGluR5 NAM	Cocaine Use Disorder/Phase II	NCT03242928
		Fragile X Syndrome/Phase II	NCT02920892
		Alcohol Addiction/Phase II	NCT06136195
Dipraglurant	mGluR5 NAM	Drug-Induced Movement Disorders/Phase III	NCT05116813
		Parkinson's Disease (PD)/Phase II	NCT04857359
		Blepharospasm/Phase II	NCT05027997
Basimglurant Sulfate	mGluR5 NAM	Trigeminal Neuralgia/Phase Ⅱ - Ⅲ	NCT05217628
		Major Depression/Phase I	NCT02433093
		Tuberous Sclerosis/Phase II	NCT05059327
GET-73	mGluR5 NAM	AUD/Phase II	NCT04831684
BMS-984923	mGluR5 SAM	AD/Phase I	NCT05817643
HTL-0014242	mGluR5 NAM	Substance Abuse/Phase I	NCT06025396
CDPPB	mGluR5 PAM	Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency / Preclinical	[32]
JF-NP-26	mGluR5 Inhibitor	Pain/Preclinical	[33]
[11C]LY-2428703	mGluR1 Radioligand	Positron Emission Tomography (PET)/Phase I	NCT01420952

① 不同细胞上表达的 I 型 mGluRs 发挥的作用不同;② 同种细胞上 I 型 mGluRs 的不同下游通路在疾病中扮演的角色不同。因此,未来的研究应该着眼于在急性脑损伤疾病进展的不同阶段选择更具有靶向性的药物来调控特定细胞和下游通路,以此达到更好地促进患者功能康复的目的。

参考文献

- [1] Huang L, Xiao W, Wang Y, et al. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in epileptogenesis; an update on abnormal mGluRs signaling and its therapeutic implications [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(2); 360-8. doi:10.4103/1673-5374.379018.
- [2] Reiner A, Levitz J. Glutamatergic signaling in the central nervous system; ionotropic and metabotropic receptors in concert[J]. Neuron, 2018, 98(6): 1080 – 98. doi:10.1016/j. neuron. 2018. 05.018.
- [3] Bhattacharyya S. Inside story of group I metabotropic glutamate receptors (mGluRs) [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 77 (Pt B): 205 12. doi:10.1016/j.biocel.2016.03.003.
- [4] Balbi M, Bonanno G, Bonifacino T, et al. The physio-pathological role of group I metabotropic glutamate receptors expressed by microglia in health and disease with a focus on amyotrophic lateral sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5240. doi:10.3390/ijms24065240.
- [5] Sun W, McConnell E, Pare J F, et al. Glutamate-dependent neuroglial calcium signaling differs between young and adult brain [J]. Science, 2013, 339(6116): 197-200. doi:10.1126/science.1226740.
- [6] Sengmany K, Gregory K J. Metabotropic glutamate receptor subtype 5: molecular pharmacology, allosteric modulation and stimulus bias[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(20): 3001-17. doi: 10.1111/bph.13281.
- [7] Mango D, Ledonne A. Updates on the physiopathology of group I metabotropic glutamate receptors (mGluRI)-dependent long-term depression[J]. Cells, 2023, 12 (12): 1588. doi:10.3390/cells12121588.
- [8] Ferraguti F, Crepaldi L, Nicoletti F. Metabotropic glutamate 1 receptor; current concepts and perspectives [J]. Pharmacol Rev, 2008, 60(4): 536-81. doi:10.1124/pr.108.000166.
- [9] Xu P, Huang X, Niu W, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 upregulation of γ-aminobutyric acid transporter 3 expression ameliorates cognitive impairment after traumatic brain injury in mice [J]. Brain Res Bull, 2022, 183: 104 15. doi:10.1016/j. brainresbull. 2022.03.005.
- [10] Yamasaki M, Aiba A, Kano M, et al. mGluR1 signaling in cerebellar Purkinje cells: subcellular organization and involvement in cerebellar function and disease [J]. Neuropharmacology, 2021, 194: 108629. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108629.
- [11] Yang T, Liu Y W, Zhao L, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 deficiency inhibits neutrophil infiltration after traumatic brain injury in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1); 9998. doi:10.1038/

- s41598 017 10201 8.
- [12] Loane D J, Stoica B A, Byrnes K R, et al. Activation of mGluR5 and inhibition of NADPH oxidase improves functional recovery after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(5): 403 12. doi:10.1089/neu.2012.2589.
- [13] Wang J W, Wang H D, Cong Z X, et al. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 reduces the secondary brain injury after traumatic brain injury in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(3): 1016-21. doi:10.1016/j.bbrc.2012.12.046.
- [14] Bhat S A, Henry R J, Blanchard A C, et al. Enhanced Akt/GSK-3β/CREB signaling mediates the anti-inflammatory actions of mGluR5 positive allosteric modulators in microglia and following traumatic brain injury in male mice[J]. J Neurochem, 2021, 156 (2): 225 48. doi:10.1111/jnc.14954.
- [15] Ren J, Yang T, Liu H, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 promotes blood-brain barrier recovery after traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2024, 374: 114691. doi:10.1016/j.expneurol.2024.114691.
- [16] Chen T, Zhu J, Wang Y H, et al. Arc silence aggravates traumatic neuronal injury via mGluR1-mediated ER stress and necroptosis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 4. doi:10.1038/s41419 019 2198 5.
- [17] 翟华筝, 陈露露, 汪 凯, 等. 真实世界急性缺血性卒中血管内治疗预后分析[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(2): 292-6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.021.
- [17] Zhai H Z, Chen L L, Wang K, et al. Analysis of the factors of acute ischemic stroke patients after endovascular treatment in the real world[J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(2): 292 6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 1492.2023.02.021.
- [18] Hakon J, Quattromani M J, Sjölund C, et al. Inhibiting metabotropic glutamate receptor 5 after stroke restores brain function and connectivity [J]. Brain, 2024, 147 (1): 186 200. doi:10. 1093/brain/awad293.
- [19] Li H, Zhang N, Sun G, et al. Inhibition of the group I mGluRs reduces acute brain damage and improves long-term histological outcomes after photothrombosis-induced ischaemia[J]. ASN Neuro, 2013, 5(3): 195 – 207. doi:10.1042/AN20130002.
- [20] Cavallo D, Landucci E, Gerace E, et al. Neuroprotective effects of mGluR5 activation through the PI3K/Akt pathway and the molecular switch of AMPA receptors[J]. Neuropharmacology, 2020, 162; 107810. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107810.
- [21] Murotomi K, Takagi N, Takayanagi G, et al. mGluR1 antagonist decreases tyrosine phosphorylation of NMDA receptor and attenuates infarct size after transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurochem, 2008, 105 (5): 1625 34. doi: 10.1111/j.1471 4159.2008.05260.x.
- [22] Xu W, Wong T P, Chery N, et al. Calpain-mediated mGluR1α truncation; a key step in excitotoxicity [J]. Neuron, 2007, 53 (3); 399 –412. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.020.
- [23] Lai T K Y, Zhai D, Su P, et al. The receptor-receptor interaction between mGluR1 receptor and NMDA receptor; A potential therapeutic target for protection against ischemic stroke[J]. FASEB J,

- 2019, 33(12): 14423 39. doi:10.1096/fj.201900417R.
- [24] Xu X, Zhang J, Chen X, et al. The increased expression of metabotropic glutamate receptor 5 in subventricular zone neural progenitor cells and enhanced neurogenesis in a rat model of intracerebral hemorrhage[J]. Neuroscience, 2012, 202: 474-83. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.12.008.
- [25] Zhang Z Y, Sun B L, Liu J K, et al. Activation of mGluR5 attenuates microglial activation and neuronal apoptosis in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Neurochem Res, 2015, 40(6): 1121 32. doi:10.1007/s11064 015 1572 7.
- [26] Zhang Z, Liu J, Fan C, et al. The GluN1/GluN2B NMDA receptor and metabotropic glutamate receptor 1 negative allosteric modulator has enhanced neuroprotection in a rat subarachnoid hemorrhage model[J]. Exp Neurol, 2018, 301(Pt A): 13-25. doi: 10.1016/j. expneurol. 2017. 12. 005.
- [27] Wang W, Han P, Xie R, et al. TAT-mGluR1 attenuation of neuronal apoptosis through prevention of MGluR1α truncation after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(1): 746 56. doi:10.1021/acschemneuro.8b00531.
- [28] Shen S, Zhao C, Wu C, et al. Allosteric modulation of G protein-coupled receptor signaling [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1137604. doi:10.3389/fendo.2023.1137604.
- [29] Tison F, Keywood C, Wakefield M, et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease[J]. Mov Disord,

- 2016, 31(9): 1373 80. doi:10.1002/mds.26659.
- [30] Haas L T, Salazar S V, Smith L M, et al. Silent allosteric modulation of mGluR5 maintains glutamate signaling while rescuing Alzheimer's mouse phenotypes[J]. Cell Rep, 2017, 20(1): 76 88. doi:10.1016/j.celrep.2017.06.023.
- [31] Ferraro L, Loche A, Beggiato S, et al. The new compound GET73, N-[(4-trifluoromethyl) benzyl] 4-methoxybutyramide, Regulates hippocampal Aminoacidergic transmission possibly *via* an allosteric modulation of mGlu5 receptor. Behavioural evidence of its "anti-alcohol" and anxiolytic properties [J]. Curr Med Chem, 2013, 20 (27): 3339 57. doi: 10. 2174/09298673113209990167.
- [32] Gurgone A, Pizzo R, Raspanti A, et al. mGluR5 PAMs rescue cortical and behavioural defects in a mouse model of CDKL5 deficiency disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2023, 48 (6): 877-86. doi:10.1038/s41386-022-01412-3.
- [33] Notartomaso S, Antenucci N, Liberatore F, et al. Light-induced activation of a specific type-5 metabotropic glutamate receptor antagonist in the ventrobasal thalamus causes analgesia in a mouse model of breakthrough cancer pain[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (14): 8018. doi:10.3390/ijms23148018.
- [34] Zanotti-Fregonara P, Barth V N, Zoghbi S S, et al. 11C-LY2428703, a positron emission tomographic radioligand for the metabotropic glutamate receptor 1, is unsuitable for imaging in monkey and human brains[J]. EJNMMI Res, 2013, 3(1): 47. doi:10.1186/2191-219X-3-47.

The role of group I mGluRs in acute brain injury and advances in drug research

Hou Fengsheng, Wu Chaoran, Liu Gang, Liao Hong

(New Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation Center, State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract Glutamate receptors are widely distributed in the central nervous system (CNS) and participate in the delivery of excitatory neurotransmitters, including ionotropic glutamate receptors and metabotropic glutamate receptors. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) regulate neuronal excitability and synaptic plasticity, and are classified into group I, II and III. The roles of group I mGluRs in psychiatric and neurodegenerative diseases have been extensively studied, especially in the pathological progression of acute brain injury. Several studies have shown that group I mGluRs can be involved in eliminating inflammatory damage, suppressing cell apoptosis, regulating neural network disorders, and promoting brain function recovery after acute brain injury. Therefore, group I mGluRs have the potential to be effective targets for the treatment of acute brain injury. This paper reviews the distribution and function of group I mGluRs in CNS, the pathological role in acute brain injury, and explore the potential of the development of drugs targeting group I mGluRs.

Key words mGluR5; mGluR1; NAMs; PAMs; acute brain injury

Fund program The National Natural Science Foundation of China (Nos. 82073831, 82372577)

Corresponding author Liao Hong, E-mail: hliao@cpu.edu.cn