

·特邀综述·

## 组胺对脑缺血的作用及其机制研究进展

陈 忠

(浙江大学药学院//卫生部医学神经生物学重点实验室, 浙江 杭州 310058)

**编者按:** 陈忠教授, 博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者, 浙江大学药学院常务副院长, 卫生部神经生物学重点实验室副主任, 中国药理学会神经精神专业委员会副主任委员, 中国神经科学会理事, 中国药理学会理事, 中国抗癫痫协会理事, 浙江省药理学学会理事长, CEPP 杂志国际编委。曾获得教育部新世纪优秀人才基金并进入浙江省“151 人才”重点培养层次, 中国药理学会 Servier 全国青年药理学工作者, 首批浙江省卫生高层次创新人才, 浙江省青年科技奖获得者, 并入选浙江省改革开放 30 年优秀留学回国人员名录。至今获得各级科研基金 20 项, 包括 NIHRI 子课题、国家新药创制重大项目和多项国家自然科学基金。获得科研成果奖 3 项, 其中参与获得国家科技进步二等奖 1 项。其课题组长期以来从事癫痫和缺血性脑损伤的发病机理与组胺能神经的相关性研究。在 *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *Free Radical Biology & Medicine*, *Neurobiology of Disease*, *Biochemical Pharmacology*, *Journal of Neurochemistry*, *British Journal of Pharmacology* 等学术期刊发表 SCI 论著 90 多篇, 其中, 第一作者或通信作者 60 余篇。鉴此, 本部特邀了陈忠教授撰写本文, 以期组胺类药物应用于脑缺血疾病的研究提供参考。



陈忠教授

**摘 要:** 中枢组胺作为一种神经递质或调质, 在脑缺血后神经损伤及神经功能恢复中发挥重要调节作用, 其参与调节脑缺血各个阶段的病理发生过程, 提示组胺是一种具有临床应用前景的多靶点脑保护剂。深入研究组胺与脑缺血的内在关系, 将为组胺类药物应用于临床奠定基础, 为脑缺血的治疗开拓新的方向。

**关键词:** 脑缺血; 组胺; 多靶点; H1 受体; H2 受体; H3 受体

**中图分类号:** R74      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2010)05-0591-06

### The Role of Histamine in Cerebral Ischemia

CHEN Zhong

(Institute of Neuroscience, Department of Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Histamine is recognized as an important neurotransmitter or neuromodulator in the central nervous system, which plays an important role in regulating neuronal damage and neurological functional recovery after cerebral ischemia. Histamine is involved in each phase of ischemic pathological processes, and it is expected to be a novel multi-target-directed brain protective agent. Understanding the protective mechanisms of histamine in cerebral ischemia provides a basis for the clinical application of the histaminergic drugs.

**Key word:** ischemia; histamine; multi-target; H1-receptor; H2-receptor; H3-receptor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(5): 591-596]

收稿日期: 2010-07-26

基金项目: “973”计划项目(2009CB521906); 国家自然科学基金(30801392, 30572176, 30600757); 国家杰出青年科学基金(30725047); 教育部新世纪优秀人才计划(NCET-06-0511)

基金项目: 陈忠, 教授, 博士生导师, E-mail: chenzhong@zju.edu.cn

脑卒中又可分为缺血性和出血性卒中,其中大部分为缺血性卒中,又称为脑缺血,主要是由于脑血管内发生血栓、栓塞或其他原因导致脑供血不足引起的<sup>[1]</sup>。而目前针对脑缺血的治疗,除缺血后短时间内进行溶栓外尚无其它有效的治疗手段,究其原因主要是由于脑缺血后病理生理过程的复杂性。在脑缺血早期(数小时内)兴奋性氨基酸毒性、自由基的产生和脑水肿等是造成损伤的主要因素;中期(数小时至数天)又以炎症、神经元凋亡为主,而到了后期(数周)则是以神经元、血管再生和胶质疤痕形成为主要表现的脑重构的产生<sup>[2]</sup>。此外,除在缺血后不同阶段存在不同的病理变化外,同一靶点在不同阶段也发挥着不同作用。正因如此,许多在动物实验中有效的药物在临床试验时被证明无效,如 NMDA 受体拮抗剂类药物 CGS19755(竞争性 NMDA 拮抗剂)和 Apiganel(NMDA 通道阻滞剂)在脑缺血早期可以抑制兴奋性神经毒性损伤,但长期应用却不利于神经再生、神经网络的重建等<sup>[3]</sup>。因此,加强针对脑缺血的研究,发现靶向于多元病理机制的神经保护新靶点、开拓理想的神经保护剂十分必要。脑内组胺主要分布于组胺能神经元和肥大细胞中<sup>[4]</sup>。组胺能神经元胞体位于下丘脑结节乳头核,该神经元在脑内有着广泛而弥散的投射。组胺作为脑内一种重要的神经递质或调质,发挥着多种神经调节作用,如参与摄食、运动功能、学习记忆等生理过程。脑内组胺受体包括 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub> 和 H<sub>4</sub> 四种:H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 受体为其突触后受体参与组胺各种中枢调节作用,H<sub>3</sub> 受体为突触前自身受体主要负反馈调节中枢组胺的合成和释放,而 H<sub>4</sub> 受体在中枢的功能尚不十分明确。近年来的研究发现,中枢组胺能神经系统在脑缺血后的神经损伤和神经功能恢复中发挥重要调节作用,其可能参与调节脑缺血各个阶段的病理发生过程<sup>[5]</sup>,现对其具体作用及机制作一概述。

## 1 脑缺血后中枢组胺能系统的变化

在灵长类动物和大鼠的脑缺血模型中都已发现了脑内组胺总含量的持续升高<sup>[6-7]</sup>,同时,利用微透析方法,也观察到纹状体组胺释放的逐渐增多<sup>[8]</sup>。组胺在脑缺血后释放时间相对其它递质更长,其含量在缺血后逐渐上升并可持续数小时,而谷氨酸和多巴胺在缺血后立即释放,并且在脑血流再灌恢复后即快速降到基础水平<sup>[5]</sup>。Adachi等<sup>[6,8]</sup>发

现在脑缺血前给予(S) $\alpha$ -Fluoromethylhistidine ( $\alpha$ -FMH)可以逆转缺血早期诱导的脑内组胺释放的增加。 $\alpha$ -FMH 是一种特异的不可逆的组胺合成酶(HDC)抑制剂,由于神经元源性的组胺周转率较快,因此给予  $\alpha$ -FMH 后的数小时内,神经元源性的组胺被快速耗竭,而对肥大细胞源性组胺没有明显影响。因此,他们推断缺血后早期组胺含量的升高主要归因于神经元源性的组胺,而含有组胺的肥大细胞或其他炎症细胞对脑组织的浸润不是缺血后组胺释放的主要来源。但课题组近期研究发现,大鼠全脑缺血后早期和中期,丘脑的肥大细胞脱颗粒比例明显增加,同时伴随丘脑和纹状体脑区组胺含量的持续升高<sup>[9]</sup>,提示缺血后早中期组胺含量的升高也可能来自于肥大细胞。

同时,组胺受体在脑缺血后也发生了明显变化。在大鼠全脑缺血再灌 48 小时后,纹状体脑区的组胺 H<sub>1</sub> 受体 mRNA 表达显著升高;H<sub>2</sub> 受体蛋白表达和亲和力都明显下降;另外,H<sub>3</sub> 受体 mRNA 在纹状体表达增加,但在丘脑表达下降,组胺 H<sub>3</sub> 受体的亲和力在皮层、纹状体、海马等脑区都普遍提高,这可能与调节神经元源性组胺的释放有关<sup>[10]</sup>。

以上结果表明,脑内组胺以及组胺受体在脑缺血后的变化可能参与了缺血后的病理过程。

## 2 组胺及组胺受体对脑缺血后神经元的保护作用

Adachi 等<sup>[11]</sup>在大鼠四血管结扎的全脑缺血模型上,观察到  $\alpha$ -FMH 可加重缺血后海马 CA1 区的神经元死亡。类似地,在沙鼠短暂性前脑缺血模型上, $\alpha$ -FMH 还可加重海马 CA2 区的损伤<sup>[12]</sup>。这些研究表明神经元源性的组胺可能参与了对脑缺血后神经元的保护作用。课题组的前期研究发现脑内肥大细胞源性组胺也参与调节大鼠脑缺血后损伤过程,对神经元有保护作用<sup>[9,13-14]</sup>。侧脑室注射组胺或者腹腔注射组胺的前体物质组氨酸均能减轻脑缺血后的神经元损伤<sup>[15-16]</sup>。

研究表明,H<sub>2</sub> 受体可能参与了组胺的这种神经保护作用。脑室注射 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 ranitidine 或 cimetidine 都会加重沙鼠前脑缺血后的神经损伤<sup>[15]</sup>。同时,给予 H<sub>2</sub> 受体激动剂 dimaprit 则可减轻大鼠大脑中动脉缺血再灌引起的神经损伤<sup>[17]</sup>。急性脑缺血损伤主要与神经递质谷氨酸的大量释放,N-

甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体的激活,引起神经元兴奋性损伤有关。我们课题组首次在培养的大脑皮层神经元上发现,组胺预处理能对抗NMDA急性处理诱发的兴奋性损伤作用,而这种作用是通过组胺的H<sub>2</sub>受体/cAMP/PKA通路介导的<sup>[18]</sup>。但也有研究提示,H<sub>1</sub>受体也可能参与组胺对神经元的保护作用。Diaz-Trelles等<sup>[19]</sup>在离体培养的小脑颗粒细胞上发现,H<sub>1</sub>受体拮抗剂terfenadine可增强NMDA诱发的神经元损伤,组胺则能抑制terfenadine的作用。我们的研究也发现组胺的前体物质肌肽则可通过组胺及组胺H<sub>1</sub>受体发挥抗NMDA诱导的PC12细胞兴奋性损伤的保护作用<sup>[20]</sup>。

我们最近发现,H<sub>3</sub>受体拮抗剂thioperamide能够明显减少小鼠永久性大脑中动脉阻塞后的脑梗死体积,但有趣的是,在组氨酸脱羧酶基因敲除小鼠(HDC-KO,体内缺少合成组胺的酶)上,thioperamide也表现出了相似的保护作用(结果待发表)。这些结果提示了H<sub>3</sub>受体拮抗剂的保护作用并非单纯通过促进组胺能神经元合成和释放组胺来介导,还可能存在着其它的作用途径。

### 3 组胺对脑缺血后神经递质的调节

组胺能神经纤维广泛地投射到全脑并作用到其他神经递质系统,其对脑缺血后的其他神经递质释放具有调节作用,尤其组胺对兴奋性神经递质谷氨酸释放的调节作用可影响到缺血后神经损伤的病程发展。课题组在HDC-KO小鼠上发现,给予恐惧条件反应训练后,其海马的谷氨酸含量显著高于野生型小鼠<sup>[21]</sup>。利用微透析技术,在大脑中动脉缺血前侧脑室注射组胺可抑制缺血诱导的纹状体胞外谷氨酸含量升高<sup>[17]</sup>,给予H<sub>2</sub>受体激动剂Dimaprit具有相似的作用;相反,给予H<sub>2</sub>受体拮抗剂ranitidine,则会促进胞外谷氨酸的堆积并加重缺血后的神经损伤,具体作用机制尚不十分清楚。另有报道,组胺可作用于H<sub>3</sub>受体抑制谷氨酸释放,可能与抑制突触前钙内流有关<sup>[22-23]</sup>。我们的研究也发现,肌肽可通过组胺/H<sub>3</sub>受体通路抑制NMDA诱导的PC12细胞谷氨酸释放增高<sup>[20]</sup>。

组胺除可能影响神经元释放谷氨酸外,另一方面还可能影响星形胶质细胞的谷氨酸代谢功能。星形胶质细胞在维持脑内胞外谷氨酸水平、谷氨酸的代谢以及循环起着重要作用。脑缺血后,神

经元去极化,释放大量的谷氨酸,其可被星形胶质细胞谷氨酸转运体GLT-1和GLAST转运入细胞内,之后又被谷氨酰胺合成酶(GS)转化为谷氨酰胺。抑制谷氨酸转运体或GS活性将可能促进谷氨酸在细胞外或星形胶质细胞内的堆积<sup>[24]</sup>。在脑缺血后,存在着谷氨酸转运体GLT-1和GS表达及功能下调的现象,从而降低胶质细胞的摄取能力,使得胞外谷氨酸大量堆积,加重神经元的兴奋性损伤<sup>[25-26]</sup>。课题组最近发现肌肽可抑制脑缺血后星形胶质细胞GLT-1的表达下降,增加其对胞外谷氨酸的摄取,从而减轻缺血引起的神经元兴奋性损伤<sup>[27]</sup>。我们初步的实验还发现,组胺可以逆转星形胶质细胞缺糖缺氧处理后GS的表达下调(未发表结果)。这些结果提示,组胺也可能通过调节星形胶质细胞谷氨酸代谢功能减少胞外谷氨酸含量。

我们近期的研究还发现,组胺H<sub>3</sub>受体拮抗剂clobenpropit可以通过减少钙离子内流,增加抑制性递质γ-氨基丁酸(GABA)释放(GABA对神经元兴奋性毒性有减轻作用),从而逆转NMDA诱发的神经元损伤<sup>[28]</sup>。

### 4 组胺对脑缺血时能量耗竭的调节

随着缺血时间的延长,通过Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATP酶维持细胞膜电势所需的ATP严重不足,各种离子的渗透性突然增加,影响细胞膜的电势,使细胞膜发生去极化,导致钙离子大量内流<sup>[5]</sup>。而钙离子大量内流入神经元是缺血性神经元损伤的一个关键因素。Fujitani等<sup>[15]</sup>在沙鼠的前脑缺血模型中发现,缺血前给予组胺可以延长缺血时细胞膜去极化的潜时。而给予ranitidine阻断H<sub>2</sub>受体后,可以缩短细胞膜去极化的潜时,加快能量的耗竭。其原因是组胺可能通过降低脑代谢速率,进而维持脑缺血时的ATP水平。由于组胺能抑制缺血诱导的谷氨酸等神经递质的释放,因此在缺血过程中,组胺能使机体用较少能量去转运这些神经递质以及Ca<sup>2+</sup>,从而维持ATP水平。此外,组胺还可促进星形胶质细胞的糖原分解并释放葡萄糖,且该作用可被H<sub>1</sub>受体拮抗剂吡拉明所逆转<sup>[29-30]</sup>,这可能也是组胺维持缺血后脑内ATP水平的途径之一。

这些证据提示,不论内源性或外源性组胺,都能减轻缺血时能量的快速耗竭,可能与H<sub>1</sub>或H<sub>2</sub>受体都有关。

## 5 组胺对脑缺血引起炎症的调节作用

炎症反应被认为在脑缺血病程发展特别是再灌注损伤中起到了关键的作用。脑缺血后,中性粒细胞迁移到脑组织,并粘附于脑微血管内皮细胞上,造成毛细血管的再次阻塞<sup>[31]</sup>。中性粒细胞同时也会释放蛋白水解酶和氧自由基而损伤神经元和胶质细胞,造成脑水肿并增加颅内压<sup>[32]</sup>。另外,小胶质细胞的激活和单核细胞的浸润也会激发炎症及细胞毒性反应<sup>[33]</sup>。已知,组胺在外周通过 H<sub>1</sub> 受体参与炎症反应,但是近期的研究发现,中枢组胺对脑缺血后的炎症反应的调节作用可能与外周不同。组胺可以通过 H<sub>2</sub> 受体抑制脑缺血后中性粒细胞、小胶质细胞和 T 淋巴细胞的浸润<sup>[34]</sup>,并且抑制 TNF- $\alpha$ 、IAM-1 等因子的产生,抑制炎症反应<sup>[35]</sup>,提示中枢组胺可以通过 H<sub>2</sub> 受体抑制脑缺血后炎症反应从而减轻缺血损伤。

## 6 组胺对脑缺血后期胶质疤痕形成和神经再生的作用

在脑缺血后期,患者的主要临床表现为神经功能的缺失和记忆能力的下降,而此时病灶区发生脑重构,主要表现为胶质疤痕形成,血管再生及神经再生,疤痕的大小及再生的程度直接影响了患者的恢复情况<sup>[2]</sup>。课题组近期的研究发现,小鼠前脑缺血后 2 周,HDC-KO 小鼠的背景记忆和线索记忆能力都明显低于野生型小鼠。而外源性给予不同剂量组合的组胺前体物质组氨酸也对大鼠大脑中动脉缺血后的长期脑损伤具有明显改善作用,表现为神经症状的减轻,学习记忆能力(背景记忆、线索记忆及空间记忆)的改善以及梗死区域的减少(未发表结果)。以上结果提示组胺在缺血后期脑重构中也起到了重要的作用,外源性给予组胺可能是改善脑缺血引起的神经功能障碍的有效途径。进一步研究表明,其机制可能和组胺对胶质疤痕和神经再生两方面的调节作用有关。胶质疤痕虽然可局限病灶、防止损伤的扩散<sup>[36]</sup>;但是在缺血后期,胶质疤痕也隔离了神经元轴突的再生,使得梗死区难以建立新的神经网络,脑重构受阻,神经功能不能恢复<sup>[37]</sup>。我们的研究发现,给予组氨酸的大鼠在缺血后 28 d 和 56 d 胶质疤痕面积与

对照组相比明显减少。同时,体外缺糖缺氧诱导的星形胶质细胞疤痕模型上,组胺可剂量依赖地抑制星形胶质细胞激活和 GFAP 的上调,同时,可显著抑制缺糖缺氧再灌后星形胶质细胞的增殖(未发表结果)。以上结果提示,组胺可能通过抑制脑缺血后期胶质疤痕形成促进神经功能的恢复。

另外,已有体外研究发现组胺也有促进神经干细胞增殖和分化的作用。Molina-Hernandez 等<sup>[38]</sup>报道,组胺可以通过 H<sub>2</sub> 受体浓度依赖的促进神经干细胞的增殖,并通过 H<sub>1</sub> 受体促进其定向分化成神经元,而通过诱导凋亡使分化成星形胶质细胞的数量大大减少。最近又有报道,微摩尔浓度的组胺可以促进中脑神经干细胞的分化<sup>[39]</sup>。因此,组胺对神经再生的直接作用也可能是其在缺血后期改善神经功能的机制之一。

目前越来越多的研究发现单独阻断胶质疤痕形成或促进神经再生都不能在临床取得很好的疗效,而在某些神经损伤中进行抑制胶质疤痕和刺激内源性神经元生长能力的联合疗法,能显著提高神经元的再生<sup>[40]</sup>。而组胺对抑制胶质疤痕形成及促进神经再生两方面的都有作用,因此将可能在脑缺血引起的神经损伤恢复中起有效的促进作用,但其调节机制有待进一步深入研究。

## 7 组胺在脑缺血内源性保护策略中的作用

随着针对单一靶点的神经保护剂开发的屡屡受挫,研究人员近年来提出了一个全新的治疗策略——内源性保护策略,如预处理和后处理<sup>[41]</sup>。这一方案的提出给缺血治疗策略提供了新的研究方向,也为新治疗靶点的发现提供了可能。缺血和缺氧预处理是最先提出的内源性保护策略,其定义为在严重缺血前给予一次或多次亚致死性的刺激(如短暂性缺血或缺氧)通过激活内源性的保护通路来减轻严重缺血导致的损伤。我们最近的研究发现,内源性组胺参与调节缺氧预处理的保护作用,并且该调节作用可能与组胺对 VEGF 的诱导表达有关<sup>[42]</sup>。缺氧预处理后,野生型小鼠皮层组胺释放增加,并显著减少野生型小鼠由缺血再灌引起的神经症状等级及脑梗死体积,但对 HDC-KO 小鼠则无明显保护作用。同时,缺氧预处理可诱导野生型小鼠皮层 VEGF 蛋白表达显著升高,但对

HDC-KO 小鼠的 VEGF 蛋白表达则无明显改变,并且利用 VEGF 受体 2 的抑制剂 SU 1498 可逆转缺氧预处理的保护作用。另外,组胺还参与了脑缺血预处理诱导的缺血耐受作用<sup>[43]</sup>。在永久性双侧颈总动脉结扎前 48 h 给予短暂性的双侧颈总动脉结扎,可显著延长野生型小鼠的存活时间,但在 HDC-KO 小鼠上,其存活时间并无显著延长。此外,组胺在缺血后处理中的作用尚不明确,有待进一步研究。

## 8 小 结

综上所述,组胺可能是一种非常有前景的多靶点的脑保护剂。在脑缺血早期,组胺通过调节兴奋性神经递质含量及能量代谢速率等途径对神经元发挥保护作用。同时,组胺抑制脑内炎症反应也可能是其减轻脑损伤的原因之一。在脑缺血后期,组胺可能通过抑制胶质疤痕形成并促进神经再生,帮助脑重构及神经功能的恢复。此外,组胺还参与了缺氧或缺血预处理等内源性保护机制。相信随着组胺对脑缺血调节机制的明确,组胺类药物将有望应用于临床治疗脑缺血疾病。

### 参考文献:

- [1] Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2091-2096.
- [2] Juurlink BH, Sweeney MI. Mechanisms that result in damage during and following cerebral ischemia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21(2): 121-128.
- [3] Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(1): 10-18.
- [4] Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(2): 121-130.
- [5] Adachi N. Cerebral ischemia and brain histamine [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 50(2): 275-286.
- [6] Adachi N, Oishi R, Saeki K. Changes in the metabolism of histamine and monoamines after occlusion of the middle cerebral artery in rats [J]. *J Neurochem*, 1991, 57(1): 61-66.
- [7] Subramanian N, Theodore D, Abraham J. Experimental cerebral infarction in primates: regional changes in brain histamine content [J]. *J Neural Transm*, 1981, 50(2-4): 225-232.
- [8] Adachi N, Itoh Y, Oishi R, et al. Direct evidence for increased continuous histamine release in the striatum of conscious freely moving rats produced by middle cerebral artery occlusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12(3): 477-483.
- [9] Hu W, Xu L, Pan J, et al. Effect of cerebral ischemia on brain mast cells in rats [J]. *Brain Res*, 2004, 1019(1-2): 275-280.
- [10] Lozada A, Munyao N, Sallmen T, et al. Postischemic regulation of central histamine receptors [J]. *Neuroscience*, 2005, 136(1): 371-379.
- [11] Adachi N, Oishi R, Itano Y, et al. Aggravation of ischemic neuronal damage in the rat hippocampus by impairment of histaminergic neurotransmission [J]. *Brain Res*, 1993, 602(1): 165-168.
- [12] Sugimoto K, Abe K, Lee TH, et al. Histamine depletion in brain caused by treatment with (S) $\alpha$ -fluoromethylhistidine enhances ischemic damage of gerbil hippocampal CA2 neurons [J]. *Brain Res*, 1994, 666(2): 279-283.
- [13] Hu W, Fan Y, Shen Y, et al. Mast cell-derived mediators protect against oxygen-glucose deprivation-induced injury in PC12 cells and neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 423(1): 35-40.
- [14] Hu W, Shen Y, Fu Q, et al. Effect of oxygen-glucose deprivation on degranulation and histamine release of mast cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 322(3): 437-441.
- [15] Fujitani T, Adachi N, Nagaro T, et al. Histaminergic H<sub>2</sub> action protects hippocampal CA1 neurons by prolonging the onset of the anoxic depolarization in gerbils [J]. *J Neurochem*, 1996, 67(6): 2613-2615.
- [16] Adachi N, Liu K, Arai T. Prevention of brain infarction by postischemic administration of histidine in rats [J]. *Brain Res*, 2005, 1039(1-2): 220-223.
- [17] Hamami G, Adachi N, Liu K, et al. Alleviation of ischemic neuronal damage by histamine H<sub>2</sub> receptor stimulation in the rat striatum [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 484(2-3): 167-173.
- [18] Dai H, Zhang Z, Zhu Y, et al. Histamine protects against NMDA-induced necrosis in cultured cortical neurons through H<sub>2</sub> receptor/cyclic AMP/protein kinase A and H receptor/GABA release pathways [J]. *J Neurochem*, 2006, 96(5): 1390-1400.
- [19] Diaz-Trelles R, Novelli A, Vega JA, et al. Antihistamine terfenadine potentiates NMDA receptor-mediated calcium influx, oxygen radical formation, and neuronal death [J]. *Brain Res*, 2000, 880(1-2): 17-27.
- [20] Shen Y, Hu WW, Fan YY, et al. Carnosine protects

- against NMDA-induced neurotoxicity in differentiated rat PC12 cells through carnosine-histidine-histamine pathway and H(1)/H(3) receptors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(5): 709–717.
- [21] Liu L, Zhang S, Zhu Y, et al. Improved learning and memory of contextual fear conditioning and hippocampal CA1 long-term potentiation in histidine decarboxylase knock-out mice [J]. *Hippocampus*, 2007, 17(8): 634–641.
- [22] Brown RE, Hass HL. On the mechanism of histaminergic inhibition of glutamate release in the rat dentate gyrus [J]. *J Physiol*, 1999, 515(3): 777–786.
- [23] Molina-Hernandez A, Nunez A, Sierra JJ, et al. Histamine H3 receptor activation inhibits glutamate release from rat striatal synaptosomes [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 41(8): 928–934.
- [24] Battaglioli G, Martin D L. GABA synthesis in brain slices is dependent on glutamine produced in astrocytes [J]. *Neurochem Res*, 1991, 16(2): 151–156.
- [25] Chen JC, Hsu-Chou H, Lu JL, et al. Down-regulation of the glial glutamate transporter GLT-1 in rat hippocampus and striatum and its modulation by a group III metabotropic glutamate receptor antagonist following transient global forebrain ischemia [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 49(5): 703–714.
- [26] Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadtman ER, et al. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(13): 5144–5147.
- [27] Shen Y, He P, Fan YY, et al. Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knockout mice by reducing glutamate excitotoxicity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(5): 727–735.
- [28] Dai H, Fu Q, Shen Y, et al. The histamine H3 receptor antagonist clobenpropit enhances GABA release to protect against NMDA-induced excitotoxicity through the cAMP/protein kinase A pathway in cultured cortical neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 563(1–3): 117–123.
- [29] Medrano S, Gruenstein E, Dimlich RV. Histamine stimulates glycogenolysis in human astrocytoma cells by increasing intracellular free calcium [J]. *Brain Res*, 1992, 592(1–2): 202–207.
- [30] Arbonés L, Picatoste F, García A. Histamine stimulates glycogen breakdown and increases  $45\text{ Ca}^{2+}$  permeability in rat astrocytes in primary culture [J]. *Mol Pharmacol*, 1990, 37(6): 921–927.
- [31] del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, et al. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia [J]. *Brain Pathol*, 2000, 10(1): 95–112.
- [32] Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(4): 351–371.
- [33] Mabuchi T, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1735–1743.
- [34] Hiraga N, Adachi N, Liu K, et al. Suppression of inflammatory cell recruitment by histamine receptor stimulation in ischemic rat brains [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2–3): 236–244.
- [35] Igaz P, Novak I, Lazaar E, et al. Bidirectional communication between histamine and cytokines [J]. *Inflamm Res*, 2001, 50(3): 123–128.
- [36] Sofroniew MV. Reactive astrocytes in neural repair and protection [J]. *Neuroscientist*, 2005, 11(5): 400–407.
- [37] Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(2): 146–156.
- [38] Molina-Hernandez A, Velasco I. Histamine induces neural stem cell proliferation and neuronal differentiation by activation of distinct histamine receptors [J]. *J Neurochem*, 2008, 106(2): 706–717.
- [39] Escobedo I, Molina-Hernández A, Velasco IJ. Histamine promotes neuronal differentiation of midbrain neural stem cells [J]. *Dev Biol*, 2009, 331(2): 502.
- [40] Steinmetz MP, Horn KP, Tom V J, et al. Chronic enhancement of the intrinsic growth capacity of sensory neurons combined with the degradation of inhibitory proteoglycans allows functional regeneration of sensory axons through the dorsal root entry zone in the mammalian spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(35): 8066–8076.
- [41] Dirnagl U, Simon RP, and Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection [J]. *Trends in Neurosci*, 2003, 26(5): 248–254.
- [42] Fan YY, Hu WW, Dai HB, et al. Activation of the central histaminergic system is involved in hypoxia-induced stroke tolerance in adult mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, [Epub ahead of print].
- [43] He P, Fan YY, Zhang LY, et al. Effect of endogenous histamine on ischemic preconditioning induced cerebral ischemic tolerance [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2009, 38(6): 579–583.