

# mGluR5介导的缺血性脑卒中病理调控： 细胞类型特异性机制与靶向干预策略

朱俊杰<sup>1\*</sup>, 曾凌华<sup>1</sup>, 张聪慧<sup>1</sup>, 蔡青青<sup>1</sup>, 梁伟东<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院麻醉手术中心, 江西 赣州

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

## 摘要

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是全球范围内导致死亡和长期残疾的主要神经系统疾病之一。其发病机制复杂, 涉及兴奋毒性、氧化应激、炎症反应及血脑屏障破坏等多种病理过程。在卒中急性期, 谷氨酸异常释放及其受体过度激活是神经元损伤的重要分子基础。代谢型谷氨酸受体5 (metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)为1组代谢型谷氨酸受体家族(mGluR)成员, 广泛表达于神经元及胶质细胞, 激活后可通过Gq/PLC/IP3-DAG等通路调控胞内Ca<sup>2+</sup>稳态, 并与NMDA-R等受体/离子通道形成信号耦联, 从而在脑缺血损伤中呈现“损伤促进-修复支持”并存的双相效应。本文围绕mGluR5的生物学特性, 系统梳理其在兴奋毒性、炎症反应、水肿形成与神经修复中的作用机制, 总结其作为潜在治疗靶点的研究进展及转化挑战, 以期卒中精准干预提供理论依据。

## 关键词

缺血性脑卒中, mGluR5, 神经炎症, 兴奋毒性, 治疗靶点

# mGluR5-Mediated Pathological Regulation in Ischemic Stroke: Cell Type-Specific Mechanisms and Targeted Intervention Strategies

Junjie Zhu<sup>1\*</sup>, Linghua Zeng<sup>1</sup>, Conghui Zhang<sup>1</sup>, Qingqing Cai<sup>1</sup>, Weidong Liang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Anesthesia and Operation Center, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱俊杰, 曾凌华, 张聪慧, 蔡青青, 梁伟东. mGluR5 介导的缺血性脑卒中病理调控: 细胞类型特异性机制与靶向干预策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3825-3832. DOI: 10.12677/acm.2026.1641650

## Abstract

Ischemic stroke (IS) is one of the leading neurological diseases causing death and long-term disability worldwide. Its pathogenesis is complex, involving excitotoxicity, oxidative stress, inflammatory responses, and blood-brain barrier disruption, among other pathological processes. During the acute phase of stroke, abnormal glutamate release and overstimulation of its receptors are important molecular bases for neuronal injury. Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5), a Group I member of the metabotropic glutamate receptor family (mGluR), is widely expressed in neurons and glial cells. Upon activation, it can regulate intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis through pathways such as Gq/PLC/IP3-DAG and form signal coupling with receptors/ion channels like NMDA-R, thereby exhibiting a biphasic effect of both “damage promotion-repair support” in cerebral ischemic injury. This article, focusing on the biological characteristics of mGluR5, systematically reviews its mechanisms in excitotoxicity, inflammatory responses, edema formation, and neural repair, summarizes research progress and translational challenges as a potential therapeutic target, aiming to provide a theoretical basis for precise stroke interventions.

## Keywords

Ischemic Stroke, mGluR5, Neuroinflammation, Excitotoxicity, Therapeutic Target

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是全球范围内最常见的脑血管疾病类型,是致残和致死的主要原因之一[1]。IS通常由脑血管闭塞引起的,血流中断导致脑组织缺氧缺血,继而引发能量代谢障碍、离子失衡和细胞内钙过载,促进神经元损伤和死亡[2]。其核心病理环节包括:细胞兴奋毒性,线粒体功能失调,神经炎症,血脑屏障损伤等[3]-[5]。目前临床治疗以再灌注为主(如溶栓治疗),其适用时间窗窄且总体获益有限,因此深入探究IS的分子机制和寻找新的治疗靶点具有重要的临床意义[6]。

mGluR5是一类G蛋白偶联受体,属于I组代谢性谷氨酸受体,在中枢神经系统多区域分布[7]。mGluR5的激活可引起胞内钙信号并启动下游级联通路,从而参与神经元存活、分化以及突触重塑等病理生理过程[8]。值得注意的是,在IS背景下,mGluR5对神经元存活与死亡表现出明显的“两面性”。一方面,mGluR5与NMDA受体相互作用[9],通过调控NMDA-R进一步引发内质网应激和DNA损伤[10],从而加剧兴奋性毒性;另一方面,mGluR5激活后可调控 $Ca^{2+}$ 通道状态,导致神经元损伤和死亡[10][11]。但在一定的剂量和时程条件下,mGluR5的适度激活可启动内源性保护机制,减轻炎症反应并促进神经修复[8]。

随着研究的深入,关于mGluR5参与IS病理调控的证据不断积累,其潜力治疗价值也逐渐受到关注。例如,缺血再灌注后,mGluR5可通过调控AQP4间接影响脑水肿的发生发展;抑制mGluR5的激活可减少脑组织水肿、神经细胞肿胀及损伤面积[8]。此外,mGluR5也参与调节星形胶质细胞调控,影响炎症因子的释放和免疫细胞的活化[12][13]。这些证据提示:mGluR5既是IS病理网络的关键节点,也可能成为

干预缺血性脑损伤的重要靶点。

本文对近年来有关 mGluR5 介导的 IS 病理机制及靶向 mGluR5 的治疗策略研究进行了总结和分析,旨在为 IS 精准治疗的机制研究与药物研发提供思路。

## 2. mGluR5 的生物学特性及其在中枢神经系统中的功能

### 2.1. mGluR5 的结构与信号转导机制

mGluR5 属于代谢型谷氨酸受体家族,典型结构包括胞外谷氨酸结合域、一个七次跨膜结构域以及胞内的长尾结构域。胞外谷氨酸结合位点称为“捕蝇草结构域”(Venus flytrap domain, VFD) [14],可特异性的识别谷氨酸及其类似物,并且能形成二聚体[15]。作为 G 蛋白偶联受体(GPCR),mGluR5 主要通过 Gq 蛋白偶联,激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C(PLC)信号通路,进而影响 PLC 下游分子,最终对神经元、星形胶质细胞等产生广泛调控作用。

在三叉神经节的卫星胶质细胞中,mGluR5 通过 PLC-DAG-PKC 信号调控内向整流钾通道 Kir4.1 的表达,从而调节神经元兴奋性和痛觉敏感性[16]。此外,mGluR5 的膜定位与内化过程还与骨架相关蛋白 Tamalin 密切相关,Tamalin 在 mGluR5 的配体依赖性内化中起关键作用,影响受体的时空分布与信号传导; Tamalin 功能异常可导致受体的时空分布与活性改变,并与脆性 X 综合症、自闭症等疾病的发生关联[17]。上述机制提示:mGluR5 的功能不仅取决于“是否被激活”,还高度依赖其亚细胞定位、动态转运与信号复合体构建。

### 2.2. mGluR5 在神经元兴奋性及突触可塑性调节中的作用

mGluR5 在突触前和突触后均有表达,参与到胞内信号传导,并在一定程度上影响神经元的兴奋性,在长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)过程中起关键作用[18] [19]。mGluR5 依赖性 LTD (mGluR-LTD)可导致兴奋性突触传递减弱和树突棘消除。研究显示,mGluR5 活化加速 GluA2 的去磷酸化,增加 AMPA 受体的内吞,从而促成突触抑制[19]。

mGluR5 功能异常常与多种神经系统疾病相关,如阿尔茨海默病(AD)、抑郁症、精神分裂症等。6 月龄 AD 模型小鼠中,mGluR5 表达随 A $\beta$  水平升高而上调;mGluR5 拮抗剂可改善认知功能障碍并促进突触恢复[20]。在抑郁症模型中,mGluR5 可调控快速抗抑郁样作用调控,使真核延伸因子 2 (eEF2)发生去磷酸化,促进脑源性神经营养因子(BDNF)的翻译并增强突触可塑性[21]。此外,mGluR5 还能调节运动协调以及学习记忆等功能,并可在小脑普肯野细胞中代替 mGluR1 发挥的作用[22]。总之,mGluR5 可通过调控神经元兴奋性和突触可塑性影响学习记忆和神经适应过程,其失调可参与多类神经疾病的发生发展。

### 2.3. mGluR5 在星形胶质细胞中的功能及其对神经微环境的调控

mGluR5 在星形胶质细胞和小胶质细胞中均有表达,可调节炎症反应、钙信号传导及神经保护反应。星形胶质细胞中的 mGluR5 通过 Gq-PLC-IP<sub>3</sub>/DAG 激活 IP<sub>3</sub> 受体介导内质网 Ca<sup>2+</sup>释放,调节细胞内钙稳态,从而影响胶质细胞功能与神经元-胶质细胞间的通信[11] [12] [23]。mGluR5 也参与神经炎症调控,其异常激活促进神经退行性疾病病理进展,而拮抗剂可能具有神经保护潜力[24] [25]。在神经炎症背景下,促炎细胞因子可能改变星形胶质细胞内信号网络的平衡。mGluR5 通过 Gq 蛋白激活磷脂酶 C $\beta$  (PLC $\beta$ ),产生 IP<sub>3</sub> 和 DAG,从而引发内质网钙释放。然而,IP<sub>3</sub> 受体的敏感性、与线粒体钙交换的动力学,以及特别是与嘌呤能受体(如 P2Y<sub>1</sub> 受体)等介导类似钙信号通路的其他受体的共激活状态,可能共同决定钙信号是趋向于促进神经保护性胶质递质释放,还是转向促炎基因表达[23]。这种信号整合的差异,是导致相同受体在不同刺激下产生“促炎”或“抗炎”结果的关键分子基础。

在缺血性损伤和脑卒中中, mGluR5 通过调控星形胶质细胞活化状态, 参与缺血后神经环境的修复和再生。研究表明, 脑卒中后 mGluR5 激活可调节星形胶质细胞 AQP4 表达, 最终促进脑水肿的形成[8]。此外, 过表达 mGluR5 可引发细胞内  $Ca^{2+}$  超载并加速  $A\beta$  生成, 促进 AD 的发生发展[25]。另有研究证实, 通过介导星形胶质细胞钙信号调节 mGluR5, 在神经保护及神经炎症的调控中均发挥作用, 其可能为治疗神经退行性疾病与脑损伤的新的靶点[26] [27]。星形胶质细胞 mGluR5 的功能存在显著的“区域特异性”[23]。这意味着不同脑区或处于不同疾病阶段的星形胶质细胞可能表达不同水平的 mGluR5, 或将其耦合至不同的下游效应蛋白。例如, 在阿尔茨海默病模型中, 过表达的 mGluR5 可能异常增强与淀粉样蛋白前体蛋白(APP)处理相关的信号模块, 导致  $\beta$  淀粉样蛋白( $A\beta$ )生成增加[28] [29]; 而在缺血半暗带区, 激活同一受体可能优先耦合到促进神经营养因子分泌和清除兴奋性谷氨酸的通路[30]。这种细胞亚型或状态特异性的信号偏向, 直接决定了 mGluR5 激活的最终病理或保护性结局。

mGluR5 在神经元及神经胶质细胞中均具有关键调控作用, 其对细胞内钙稳态、突触可塑性与炎症微环境的综合影响, 为理解其在 IS 中的“双相效应”提供了生物学基础。

### 3. mGluR5 在缺血性脑卒中中的病理作用机制

#### 3.1. mGluR5 介导的兴奋性毒性与神经元损伤

缺血性脑卒中发生后, 谷氨酸过量释放是导致神经元损伤的关键因素之一。缺血导致脑内谷氨酸积聚, 激活谷氨酸受体, 尤其是 mGluR5。mGluR5 过度激活会加强卒中后的兴奋性神经毒性, 并通过多条路径促进细胞内钙异常升高, 其一, mGluR5 可通过 Gq-PLC-IP3/DAG- $Ca^{2+}$ /PKC 促进内质网(ER)  $Ca^{2+}$  的释放。其二, mGluR5 还可能激活 ER 膜上兰尼碱受体(ryanodine receptors, RyRs) [11] [31]。RyR 是另一类细胞内钙释放通道, 可以进一步促进钙释放。 $Ca^{2+}$  释放与钙超载是急性缺血性卒中发生诱发兴奋性神经毒性的重要环节[32]。

值得强调的是, mGluR5 信号并非只参与损伤过程, 适度激活也可产生神经保护效应。低剂量 mGluR5 激动剂能够减轻缺血诱导的海马 CA1 区损伤; 适度激活 mGluR5 可经 PI3K/Akt 途径阻止缺血损伤诱导 GluA2 下调, 避免  $Ca^{2+}$  升高引起的兴奋性毒性, 从而发挥神经保护作用[33]。此外, 在大鼠脊髓缺血损伤模型中, mGluR5 与钙依赖性钾通道(BK 通道)互作也可发挥保护作用, 在缺血状态下降低神经元兴奋性并维持细胞内  $Ca^{2+}$  稳态[34]。

在星形胶质细胞中, mGluR5 激活还可作用于 AQP4, 促进脑水肿形成。使用亚甲蓝处理 MCAO/R 大鼠模型, 可显著降低 mGluR5 和 AQP4 的表达, 减轻脑水肿和神经损伤[8]。

综上所述, mGluR5 在缺血性脑卒中中通过“钙释放/钙超载放大 - 兴奋性毒性增强 - 细胞死亡”发挥重要致损作用, 但在一定条件下也可以通过 PI3K/Akt 等通路启动保护机制, 因此, mGluR5 在兴奋性轴上的作用呈典型的“双相性”, 为后续精准干预提出“剂量 - 时程窗口”要求。

#### 3.2. mGluR5 调控的炎症反应及其双向作用

缺血性脑卒中发生后炎症反应是关键继发性损伤环节, mGluR5 在其中发挥双向调节作用。

在小胶质细胞中, mGluR5 激活既可能促进促炎因子的释放, 加剧神经炎症, 也可能通过调控抗炎信号发挥神经保护作用。mGluR5 激活可正向调节 Akt/GSK-3 $\beta$ /CREB 信号通路, 抑制促炎因子的表达, 促进抗炎因子 YM1 的表达, 降低 M1 型小胶质细胞激活[35]。然而, 在帕金森病模型中, 系统性炎症刺激可激活 mGluR5 相关 PKC/MEK/ERK 与 NF- $\kappa$ B 通路, 促进神经炎症并加重运动功能障碍[36]。上述差异说明, mGluR5 对炎症的影响高度依赖疾病背景、刺激类型与细胞内通路偏向。

在星形胶质细胞中, mGluR5 可通过调节 AQP4 影响脑水肿和炎症细胞的浸润。抑制 mGluR5 可减少

星形胶质细胞肿胀、减轻水肿，并可以调节炎症反应，提示 mGluR5 除参与神经元兴奋性调控外，还可以介入胶质细胞的炎症反应[8] [26]。

综上所述，mGluR5 在卒中炎症反应中呈现“促炎 - 抗炎”的双向调节效应，净效应可能取决于细胞类型、信号通路选择以及病程阶段。围绕 mGluR5 介导炎症机制开展精准干预，或可为 IS 治疗策略开发提供新方向。

### 3.3. mGluR5 与神经修复

卒中恢复期，神经修复(包括突触重塑、网络重建与神经再生)是功能恢复的重要基础。mGluR5 在这一阶段可通过促进神经元存活、突触重塑与神经再生而支持恢复过程。

mGluR5 可激活 PI3K/Akt 通路，减少  $Ca^{2+}$  超载、降低兴奋性毒性并促进神经元的功能恢复[33]。通过调控 mGluR5 信号，可能促进缺血区域新生神经元生成并改善神经功能障碍[37]。此外，mGluR5 激活还能改善胶质细胞对神经元的支持作用：减少促炎性小胶质细胞激活并促进抗炎和神经保护反应，从而有助于减轻继发性损伤和促进神经功能恢复[35]。

综上所述，mGluR5 在缺血后恢复阶段可能偏向“修复支持”，通过促进神经元存活、突触可塑性和新生神经元相关过程改善远期恢复。这也进一步凸显其“时程依赖”的双相特征。

## 4. mGluR5 的临床研究进展

### 4.1. mGluR5 激动剂及调节剂的潜在应用

适度激活 mGluR5 可能促进神经修复与神经可塑性。mGluR5 正向变构调节剂(PAMs)激活 PI3K/Akt 信号通路，促进神经保护和神经再生[33]。激活 mGluR5 也可以纠正基因缺陷小鼠因突触减少所导致的功能和行为缺陷[38]。mGluR5 激动剂还可增强星形胶质细胞释放 BDNF，支持髓鞘形成和神经修复，并通过抑制小胶质细胞炎症以防止神经毒性[39]。mGluR5 激活还可通过钙信号通路调节大脑神经元兴奋性、突触传递和可塑性[40]。

但是，过度激活 mGluR5 可能导致内质网应激和 DNA 损伤，加重神经元损伤[41]。mGluR5 也可能通过从 IP3 和兰尼定敏感细胞内质网中释放  $Ca^{2+}$  并激活 TRPC 通道，参与大鼠海马神经元突触诱导的  $Ca^{2+}$  尖峰和神经元细胞死亡[31]。因此，激动/增强策略的关键在于剂量 - 时间窗 - 病理阶段的精确匹配。

### 4.2. mGluR5 拮抗剂在缺血性脑卒中中的神经保护作用

多项研究表明，mGluR5 拮抗剂在动物模型中可减少脑梗死体积并改善脑功能，主要机制包括减轻兴奋性毒性与抑制炎症反应。在体外缺血 - 再灌注模型(OGD/R)中，mGluR5 拮抗剂非诺班(Fenobam)降低细胞内钙超载、减少氧化应激与凋亡，并调节星形胶质细胞 AQP4 的表达，防止其过度活化与细胞肿胀，维持脑组织稳态，进一步促进康复[8]。阻断 mGluR5 还可减少促炎因子释放，抑制小胶质细胞活化，降低神经炎症并减轻神经元损伤[24]。

此外，mGluR5 抑制剂通过改善卒中后神经网络连接促进功能恢复。卒中会导致大脑局部神经元的分离和全脑神经网络损伤，造成神经功能缺损；恢复过程涉及新生或替代神经元回路的形成和既有连接重塑。Jakob Hakon 等研究指出：卒中后参与感觉运动功能的神经元回路可被 mGluR5 依赖性适应不良可塑性机制所抑制，感觉运动功能可以通过抑制 mGluR5 恢复[42]。

可见，鉴于 mGluR5 “过度激活致损 - 适度激活促修复”的具有双相特征，药物治疗策略必须关注剂量与时间窗的精准控制：既要抑制急性期过度激活导致的损伤放大，又要避免长期或过度抑制对后期可塑性与修复的不利影响。未来 mGluR5 相关的药物研究应重点围绕“剂量 - 时间窗 - 病理阶段”的精准

调控。协调兴奋性毒性与修复促进之间的平衡，以实现治疗效果最大化。

### 4.3. 临床试验现状与未来展望

现有的 mGluR5 临床试验主要针对神经退行性疾病(如帕金森病、AD 等)，针对缺血性脑卒中的临床研究相对较少。未来应该将提高 mGluR5 靶向药物的安全性、优化剂量方案与系统评估有效性作为临床试验的重点。在此基础上，进一步推进基础与临床研究，加强 mGluR5 靶向药物研发并逐步实现临床转化。

## 5. 结论

mGluR5 是连接兴奋毒性、神经炎症与修复重建的重要节点，在缺血性脑卒中中呈现阶段性双相作用。动物与体外研究提示其具有可干预性，但疗效高度依赖给药时相、剂量及细胞类型背景。未来研究需围绕关键下游通路、可转化生物标志物及优化的药物调节策略开展验证，以提高 mGluR5 靶向治疗的安全性与有效性。

## 参考文献

- [1] Saini, V., Guada, L. and Yavagal, D.R. (2021) Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*, **97**, S6-S16. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000012781>
- [2] Eren, F. and Yilmaz, S.E. (2022) Neuroprotective Approach in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review of Clinical and Experimental Studies. *Brain Circulation*, **8**, 172-179. [https://doi.org/10.4103/bc.bc\\_52\\_22](https://doi.org/10.4103/bc.bc_52_22)
- [3] Jia, J., Jin, H., Nan, D., Yu, W. and Huang, Y. (2021) New Insights into Targeting Mitochondria in Ischemic Injury. *Apoptosis*, **26**, 163-183. <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01661-5>
- [4] Iadecola, C., Buckwalter, M.S. and Anrather, J. (2020) Immune Responses to Stroke: Mechanisms, Modulation, and Therapeutic Potential. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2777-2788. <https://doi.org/10.1172/jci135530>
- [5] Xu, N., Jiang, X., Zhang, W., Shi, Y., Leak, R.K., Keep, R.F., et al. (2024) Endothelial Peroxiredoxin-4 Is Indispensable for Blood-Brain Barrier Integrity and Long-Term Functional Recovery after Ischemic Stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2400272121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2400272121>
- [6] Neha, Salman, M. and Parvez, S. (2023) Animal Toxins: As an Alternative Therapeutic Target Following Ischemic Stroke Condition. *Life Sciences*, **317**, Article ID: 121365. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121365>
- [7] Gonzalez-Lozano, M.A., Wortel, J., van der Loo, R.J., van Weering, J.R.T., Smit, A.B. and Li, K.W. (2021) Reduced mGluR5 Activity Modulates Mitochondrial Function. *Cells*, **10**, Article 1375. <https://doi.org/10.3390/cells10061375>
- [8] Lai, Y., Han, J., Qiu, D., Liu, X., Sun, K., Fan, Y., et al. (2024) The Protective Effects of Methylene Blue on Astrocytic Swelling after Cerebral Ischemia-Reperfusion Injuries Are Mediated by Aquaporin-4 and Metabotropic Glutamate Receptor 5 Activation. *Heliyon*, **10**, e29483. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29483>
- [9] 何存宝, 杨绍杰, 朱国旗. 4-(芳基乙炔基)-吡咯并[2, 3-d]嘧啶通过抑制 mGluR5 调控 ERK1/2-SGK1 信号通路改善小鼠创伤后应激障碍[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(4): 765-773.
- [10] AL-Nasser, M.N., Mellor, I.R. and Carter, W.G. (2022) Is L-Glutamate Toxic to Neurons and Thereby Contributes to Neuronal Loss and Neurodegeneration? a Systematic Review. *Brain Sciences*, **12**, Article 577. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050577>
- [11] Chen, T., Li, Y., Ren, X. and Wang, Y. (2024) The mGluR5-Mediated Arc Activation Protects against Experimental Traumatic Brain Injury in Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14695. <https://doi.org/10.1111/cns.14695>
- [12] Wang, Q., Yang, F., Duo, K., Liu, Y., Yu, J., Wu, Q., et al. (2024) The Role of Necroptosis in Cerebral Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, **61**, 3882-3898. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03728-7>
- [13] Kumari, S., Dhapola, R., Sharma, P., Nagar, P., Medhi, B. and HariKrishnaReddy, D. (2024) The Impact of Cytokines in Neuroinflammation-Mediated Stroke. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **78**, 105-119. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.06.002>
- [14] Azam, S., Jakaria, M., Kim, J., Ahn, J., Kim, I. and Choi, D. (2022) Group I mGluRs in Therapy and Diagnosis of Parkinson's Disease: Focus on mGluR5 Subtype. *Biomedicines*, **10**, Article 864. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040864>

- [15] Acher, F.C., Cabayé, A., Eshak, F., Goupil-Lamy, A. and Pin, J. (2022) Metabotropic Glutamate Receptor Orthosteric Ligands and Their Binding Sites. *Neuropharmacology*, **204**, Article ID: 108886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108886>
- [16] Li, Y., Zhang, Y., Lin, J., Liu, Y., Li, Y., Feng, Y., *et al.* (2023) Metabotropic Glutamate Receptor 5-Mediated Inhibition of Inward-Rectifying K<sup>+</sup> Channel 4.1 Contributes to Orofacial Ectopic Mechanical Allodynia Following Inferior Alveolar Nerve Transection in Male Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **101**, 1170-1187. <https://doi.org/10.1002/jnr.25181>
- [17] Pandey, S., Ramsakha, N., Sharma, R., Gulia, R., Ojha, P., Lu, W., *et al.* (2020) The Post-Synaptic Scaffolding Protein Tamalin Regulates Ligand-Mediated Trafficking of Metabotropic Glutamate Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 8575-8588. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.011979>
- [18] Lutz, S., Alviña, K., Puente, N., Grandes, P. and Castillo, P.E. (2023) Target Cell-Specific Plasticity Rules of NMDA Receptor-Mediated Synaptic Transmission in the Hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **17**, Article 1068472. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1068472>
- [19] Lee, S., Kim, J., Ryu, H., Jang, H., Lee, D., Lee, S., *et al.* (2024) SHP2 Regulates GluA2 Tyrosine Phosphorylation Required for AMPA Receptor Endocytosis and mGluR-LTD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2316819121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316819121>
- [20] Chen, Y., Zhang, Y., Chen, Q., Liu, Y., Wei, X., Wu, M., *et al.* (2023) Inhibition of mGluR5/PI3K-AKT Pathway Alleviates Alzheimer's Disease-Like Pathology through the Activation of Autophagy in 5XFAD Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, **91**, 1197-1214. <https://doi.org/10.3233/jad-221058>
- [21] McCarthy, C.I., Zack Ma, Z., Monteggia, L.M. and Kavalali, E.T. (2025) Spontaneous Glutamate Release Activates mGluR Signaling to Drive Rapid Antidepressant Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **122**, e2510642122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2510642122>
- [22] Harbers, M., Nakao, H., Watanabe, T., Matsuyama, K., Tohyama, S., Nakao, K., *et al.* (2022) mGluR5 Is Substitutable for mGluR1 in Cerebellar Purkinje Cells for Motor Coordination, Developmental Synapse Elimination, and Motor Learning. *Cells*, **11**, Article 2004. <https://doi.org/10.3390/cells11132004>
- [23] Kim, J., Lee, J., Song, H., Koo, J.W. and Kang, S. (2025) mGluR5 as a Potential Orchestrator of Astrocyte Interactions in Neurological Disorders. *Neural Plasticity*, **2025**, Article ID: 7259018. <https://doi.org/10.1155/np/7259018>
- [24] Rahman, M.S., Yang, J., Luan, Y., Qiu, Z., Zhang, J., Lu, H., *et al.* (2020) Attenuation of Acute Intracerebral Hemorrhage-Induced Microglial Activation and Neuronal Death Mediated by the Blockade of Metabotropic Glutamate Receptor 5 *In Vivo*. *Neurochemical Research*, **45**, 1230-1243. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03006-1>
- [25] Yang, T., Zhang, D., Huang, H., Liu, F., Wu, J., Ma, X., *et al.* (2025) Astrocytic mGluR5-Dependent Calcium Hyperactivity Promotes Amyloid- $\beta$  Pathology and Cognitive Impairment. *Brain*, **149**, 134-149. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf186>
- [26] Reed, M.M. and Blazer-Yost, B. (2022) Channels and Transporters in Astrocyte Volume Regulation in Health and Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **56**, 12-30. <https://doi.org/10.33594/000000495>
- [27] Planas-Fontán, T.M., Dreyfus, C.F. and Saitta, K.S. (2020) Reactive Astrocytes as Therapeutic Targets for Brain Degenerative Diseases: Roles Played by Metabotropic Glutamate Receptors. *Neurochemical Research*, **45**, 541-550. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-02968-6>
- [28] Shrivastava, A.N., Kowalewski, J.M., Renner, M., Bousset, L., Koulakoff, A., Melki, R., *et al.* (2013)  $\beta$ -Amyloid and ATP-Induced Diffusional Trapping of Astrocyte and Neuronal Metabotropic Glutamate Type-5 Receptors. *Glia*, **61**, 1673-1686. <https://doi.org/10.1002/glia.22548>
- [29] Grolla, A.A., Fakhfour, G., Balzaretto, G., Marcello, E., Gardoni, F., Canonico, P.L., *et al.* (2013)  $A\beta$  Leads to Ca<sup>2+</sup> Signaling Alterations and Transcriptional Changes in Glial Cells. *Neurobiology of Aging*, **34**, 511-522. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.005>
- [30] MacKay, K.B., Patel, T.R., Galbraith, S.L., Woodruff, G.N. and McCulloch, J. (1996) The Relationship between Glutamate Release and Cerebral Blood Flow after Focal Cerebral Ischaemia in the Cat: Effect of Pretreatment with Enadoline (a  $\kappa$  Receptor Agonist). *Brain Research*, **712**, 329-334. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01559-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01559-0)
- [31] Yang, J.S., Jeon, S., Jang, H. and Yoon, S.H. (2022) Group 1 Metabotropic Glutamate Receptor 5 Is Involved in Synaptically-Induced Ca<sup>2+</sup>-Spikes and Cell Death in Cultured Rat Hippocampal Neurons. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **26**, 531-540. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.6.531>
- [32] Neves, D., Salazar, I.L., Almeida, R.D. and Silva, R.M. (2023) Molecular Mechanisms of Ischemia and Glutamate Excitotoxicity. *Life Sciences*, **328**, Article ID: 121814. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121814>
- [33] Cavallo, D., Landucci, E., Gerace, E., Lana, D., Ugolini, F., Henley, J.M., *et al.* (2020) Neuroprotective Effects of mGluR5 Activation through the PI3K/Akt Pathway and the Molecular Switch of AMPA Receptors. *Neuropharmacology*, **162**, Article ID: 107810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107810>

- [34] Qian, X., Wu, Y., Che, Y., Zhao, W., Shu, L., Zhu, J., *et al.* (2021) IP<sub>3</sub>R-Mediated Activation of BK Channels Contributes to mGluR5-Induced Protection against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury. *Neurochemistry International*, **150**, Article ID: 105191. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105191>
- [35] Bhat, S.A., Henry, R.J., Blanchard, A.C., Stoica, B.A., Loane, D.J. and Faden, A.I. (2021) Enhanced Akt/GSK-3 $\beta$ /CREB Signaling Mediates the Anti-Inflammatory Actions of mGluR5 Positive Allosteric Modulators in Microglia and Following Traumatic Brain Injury in Male Mice. *Journal of Neurochemistry*, **156**, 225-248. <https://doi.org/10.1111/jnc.14954>
- [36] Yan, A., Song, L., Zhang, Y., Wang, X. and Liu, Z. (2021) Systemic Inflammation Increases the Susceptibility to Levodopa-Induced Dyskinesia in 6-OHDA Lesioned Rats by Targeting the NR2B-Medicated PKC/MEK/ERK Pathway. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 625166. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.625166>
- [37] Dahl, V., Helmbrecht, H., Rios Sigler, A., Hildahl, K., Sullivan, H., Janakiraman, S., *et al.* (2022) Characterization of a mGluR5 Knockout Rat Model with Hallmarks of Fragile X Syndrome. *Life*, **12**, Article 1308. <https://doi.org/10.3390/life12091308>
- [38] Gurgone, A., Pizzo, R., Raspanti, A., Chiantia, G., Devi, S., Comai, D., *et al.* (2023) mGluR5 PAMs Rescue Cortical and Behavioural Defects in a Mouse Model of CDKL5 Deficiency Disorder. *Neuropsychopharmacology*, **48**, 877-886. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01412-3>
- [39] Zhang, Y., Fan, J., Gu, L., Yang, H., Zhan, S. and Zhang, H. (2021) Metabotropic Glutamate Receptor 5 Inhibits  $\alpha$ -Synuclein-Induced Microglia Inflammation to Protect from Neurotoxicity in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02079-1>
- [40] Lei, S., Oraegbuna, C.S., Boyle, C.A. and Mastrud, M.R. (2025) Ionic and Signaling Mechanisms Involved in the Excitation of Entorhinal Neurons by Group I mGluRs. *Neuropharmacology*, **280**, Article ID: 110683. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110683>
- [41] Gu, L., Luo, W., Xia, N., Zhang, J., Fan, J., Yang, H., *et al.* (2022) Upregulated mGluR5 Induces ER Stress and DNA Damage by Regulating the NMDA Receptor Subunit NR2B. *The Journal of Biochemistry*, **171**, 349-359. <https://doi.org/10.1093/jb/mvab140>
- [42] Hakon, J., Quattromani, M.J., Sjölund, C., Talhada, D., Kim, B., Moyanova, S., *et al.* (2023) Inhibiting Metabotropic Glutamate Receptor 5 after Stroke Restores Brain Function and Connectivity. *Brain*, **147**, 186-200. <https://doi.org/10.1093/brain/awad293>