

基础研究

DOI: 10.11699/cyxh20130904

水通道蛋白 4 和内向整流性钾通道 4.1 在星形细胞瘤组织中的共定位及表达差异

朱淑娟, 孙善全, 汪克建, 甘胜伟, 徐 进, 骆世芳

(重庆医科大学人体解剖教研室、重庆医科大学神经科学研究中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察水通道蛋白 4(aquaporin4, AQP4)与内向整流性钾通道 4.1(inward rectifying potassium channel 4.1, Kir4.1)在人不同病理级别星形细胞瘤组织中的共定位现象及其二者的表达差异,探讨星形细胞瘤增殖、生长的病理机制。**方法:**共收集人不同病理级别星形细胞瘤标本 50 例。采用石蜡切片 HE、激光共聚焦和 Western blot 分析,以肿瘤周围相对正常脑组织作为对照,观察 AQP4 与 Kir4.1 的共定位及其蛋白表达差异。**结果:**AQP4 和 Kir4.1 在人不同病理级别星形细胞瘤组织中并没有完全共定位;与正常脑组织相比,人星形细胞瘤组织 Kir4.1 表达上调,并随着星形细胞瘤病理级别的升高表达增强。而 AQP4 在低级别肿瘤组织中却表达减弱,在高级别肿瘤组织中表达又逐渐增强。**结论:**AQP4 和 Kir4.1 在各级别肿瘤组织中没有完全共定位,二者的蛋白含量与肿瘤病理级别相关,并表现出不同的变化规律,提示二者在肿瘤组织水与离子平衡的维持中可能具有不同的作用。

【关键词】水通道蛋白 4;内向整流性钾通道 4.1;病理级别;星形细胞瘤

【中国图书分类法分类号】R739.41

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-17

Collocation and expression variations of aquaporin4 and inward rectifying potassium channel 4.1 in astrocytoma

ZHU Shujuan, SUN Shanquan, WANG Kejian, GAN Shengwei, XU Jin, LUO Shifang

(Teaching and Research Section of Human Anatomy, Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objectives:To investigate the collocation and expression variations of aquaporin4(AQP4) and inward rectifying potassium channel 4.1(Kir4.1) in astrocytoma of different pathological grades in order to discuss the pathomechanism of proliferation and growth in astrocytoma. **Methods:**Fifty astrocytoma samples of different pathologic grades were obtained and the relative normal brain tissues contributed to controls. Expression and collocation of AQP4 and Kir4.1 were detected by HE staining, laser scanning confocal microscopy technology and Western blot. **Results:**Uncomplete collocation of AQP4 and Kir4.1 was present in astrocytoma. Expression of Kir4.1 at protein level was increased along with the ascending pathologic grade. However, expression of AQP4 at protein level was decreased in low-grade astrocytoma and was increased in high-grade astrocytoma. **Conclusions:**Uncomplete collocation of AQP4 and Kir4.1 is present in astrocytoma. Protein levels of AQP4 and Kir4.1 are correlated with pathological grade of astrocytoma and the variations of AQP4 and Kir4.1 are different. These data suggest that AQP4 and Kir4.1 respectively play different roles in maintaining water and ionic balance.

【Key words】aquaporin4; inward rectifying k channel 4.1; pathologic grade; astrocytoma

恶性脑肿瘤是由于单一细胞异常分化后不断增殖形成的一类肿瘤^[1]。星形细胞瘤作为脑内最常见的脑肿瘤,WHO 分级标准将其分为 4 个病理级别,其中Ⅲ、Ⅳ级侵袭性强,生长迅速,临床预后较差,具有较高的致死率。因此,研究星形细胞瘤的发生发展机制,为临床探寻治疗靶点便成为迫在眉睫的课题。

资料表明^[2],水通道蛋白(aquaporin, AQP)、离子通道蛋白以及它们的锚定蛋白的正常分布和表达及其三者之间的相互作用在维持星形胶质细胞正常的生理功能过程中起着非常重要的作用,这些蛋白的表达和分布模式变化之后将会引起细胞容积的变化,而细胞容积的变化和细胞的生长、增殖密切相关。分布在脑组织中的 AQP 有 AQP1、AQP3、AQP4、AQP5、AQP8 和 AQP9,快速转运水分子,与细胞容积变化密切相关。本课题小组在观察了 AQP 各成员的表达情况后,进一步拟讨论 AQP4 和内向整流性钾通道 4.1(inward rectifying potassium chan-

作者介绍:朱淑娟,Email:zhushujuan75@126.com,

研究方向:神经生物学。

通信作者:孙善全,Email:sunsq2151@sohu.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30771109)。

nel 4.1, Kir4.1) 在人不同病理级别星形细胞瘤组织中共表达现象及其蛋白含量变化差异, 为阐明肿瘤细胞增殖生长的病理生理机制积累实验资料。

1 材料和方法

1.1 病例及标本采集

所有星形细胞瘤标本均取自重庆医科大学第一附属医院神经外科星形细胞瘤的患者, 共计 50 例。通过查询了解患者病史, 所有患者均为初次就诊, 术前均未接受免疫治疗、放疗和化疗等。以瘤周相对正常脑组织作为对照组。自术中取出标本后, 一部分用于病理检查, 另一部分则置于液氮中迅速冷冻后, -80°C 保存。

1.2 主要试剂及仪器

单克隆小鼠抗人 AQP4 (abcam 公司), 多克隆山羊抗人 Kir4.1 (sigma); 辣根酶标记的山羊抗小鼠 IgG, 兔抗山羊 IgG, DAB 显色试剂盒, 二抗试剂盒 (中杉金桥公司); β -actin (武汉博士德公司)。

1.3 激光共聚焦

将所取对照组和各级星形细胞瘤组织常规固定, 常规石蜡包埋, 连续切片, 厚度为 $5\text{ }\mu\text{m}$ 。HE 染色后进行诊断和病理分级, 选片进行免疫荧光实验; 脱蜡修复后 10% 血清室温封闭 2 h, 加入 AQP4 一抗 (浓度为 1:600), 4°C 孵育过夜, PBS 洗涤 3 次, 15 min/次, 加 FITC 荧光标记山羊抗小鼠 IgG (浓度为 1:300), 室温孵育 1 h (注意避光), PBS 洗 3 次, 15 min/次; 继续 10% 血清室温封闭 2 h 后, 加入 Kir4.1 一抗 (浓度为 1:300), 4°C 孵育过夜, PBS 洗 3 次, 15 min/次, 加入 TRITC 荧光标记兔抗山羊 IgG (浓度为 1:280), 室温孵育 1 h, PBS 洗 3 次, 15 min/次, 50% 甘油封片, 激光共聚焦观察并照相。运用北航 CM-2000B 型生物分析系统测量切片上阳性产物的吸光度 (absorbance, A) 值, 并作为统计分析的统计值。

1.4 Western blot

用 Western blot 和 IP 细胞裂解液 (碧云天) 提取各组织样品总蛋白, 10% SDS-PAGE 凝胶分离蛋白, 以湿转方式常规转膜, 蛋白干粉封闭, 分别加入 AQP4 (1:1 500)、Kir4.1 (1:1 000) 和 β -actin (1:3 000) 的一抗, 4°C 过夜孵育, PBST 洗膜后, 分别加入相应二抗孵育液 (1:5 000) 室温孵育 2 h, PBST 2 次洗膜, DAB 试剂盒显色。用 Quantity one 软件转换后测定灰度值, 用目的蛋白灰度值与 β -actin 灰度值的比值作为统计值分析。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行统计学分析。所有数据均用中位数和四分位间距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。按照完全随机设计两两比较的秩和检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病理诊断结果

按照 WHO 对脑星形细胞瘤分级的诊断标准, 其中星形细胞瘤 I 级 5 例, 星形细胞瘤 II 级 11 例, 间变性星形细胞瘤 (III 级) 20 例, 胶质母细胞瘤 (IV 级) 14 例。如图 1 所示。

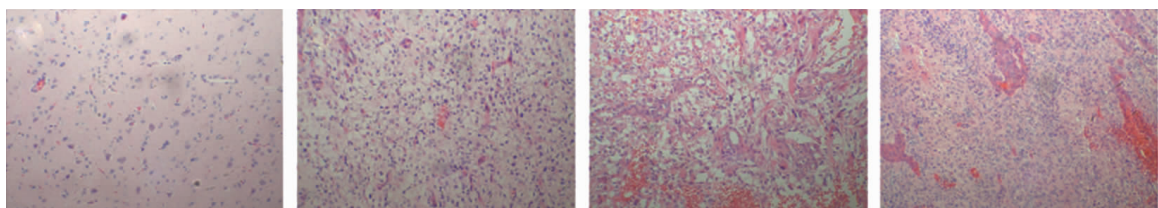
2.2 激光共聚焦结果

在对照组脑组织中, AQP4 和 Kir4.1 主要共表达在血管周围星形胶质细胞终足膜, 在各级瘤组织中, 二者主要定位在肿瘤细胞内, 特别是在一些肿瘤细胞的细胞质内呈现出区域性表达方式; AQP4 与 Kir4.1 在各级肿瘤组织细胞中没有完全共定位, 胶质瘤 IV 级尤为明显。图像分析结果显示, 与对照组比较, AQP4 在星形细胞瘤 I、II 级组织中表达减弱 [$n=9$; $P=0.032$ (I 级), $P=0.038$ (II 级)], 而在星形细胞瘤 III、IV 级组织中, 表达却又增强 [$n=9$; $P=0.027$ (III 级), $P=0.029$ (IV 级)]; 而 Kir4.1 表达与对照组比较, 随着肿瘤病理等级的升高而增强 [$n=9$; $P=0.021$ (I 级), $P=0.019$ (II 级), $P=0.015$ (III 级), $P=0.023$ (IV 级)], Kir4.1 的表达与病理级别呈正相关, 如表 1、图 2 所示。

表 1 对照组和各不同病理级别星形细胞瘤组织中 AQP4 和 Kir4.1 的 A 值 [$n=9, M(Q_1, Q_3)$]

Tab.1 A value of AQP4 and Kir4.1 positive cells in control group and astrocytoma with different pathological grades [$n=9, M(Q_1, Q_3)$]

组别	AQP4 A 值			Kir4.1 A 值		
	M	Q_1	Q_3	M	Q_1	Q_3
对照组	0.420 50	0.416 25	0.432 75	0.350 00	0.343 50	0.358 25
I 级	0.380 50	0.368 25	0.392 50	0.426 00	0.416 00	0.432 50
II 级	0.263 50	0.253 00	0.275 50	0.480 00	0.470 00	0.484 50
III 级	0.460 50	0.443 00	0.472 25	0.558 00	0.551 00	0.566 50
IV 级	0.517 50	0.506 25	0.524 75	0.660 00	0.649 00	0.663 00



A. 星形细胞瘤 (I 级)

B. 星形细胞瘤 (II 级)

C. 间变性星形细胞瘤 (III 级)

D. 胶质母细胞瘤 (IV 级)

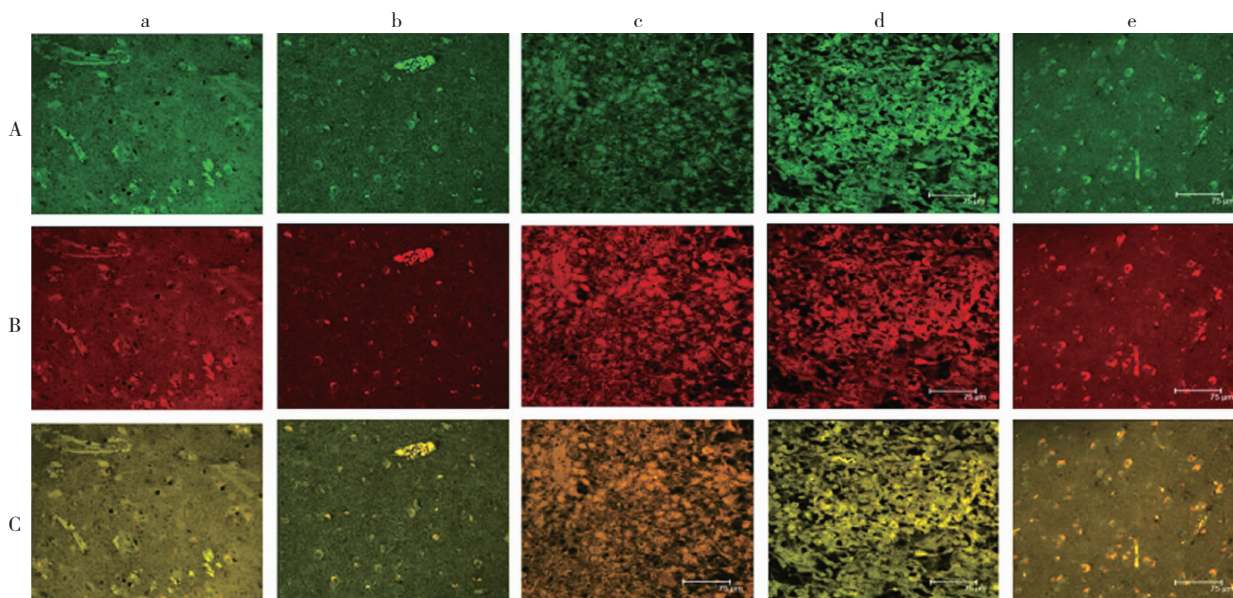
图 1 不同病理级别星形细胞瘤 (HE, 200 $\times$)

Fig.1 Human astrocytoma with different pathological grades (HE, 200 $\times$)

2.3 Western blot 分析

以 β -actin 为内参对照,将 AQP4、Kir4.1 蛋白条带灰度值分别与 β -actin 灰度值的比值作为观察指标,进行统计学分析。AQP4 分子量为 38.8 kD, Kir4.1 为 41.5 kD。AQP4 与 Kir4.1 在对照组与各肿瘤组中 M 值和 Q 值见表 2。Western

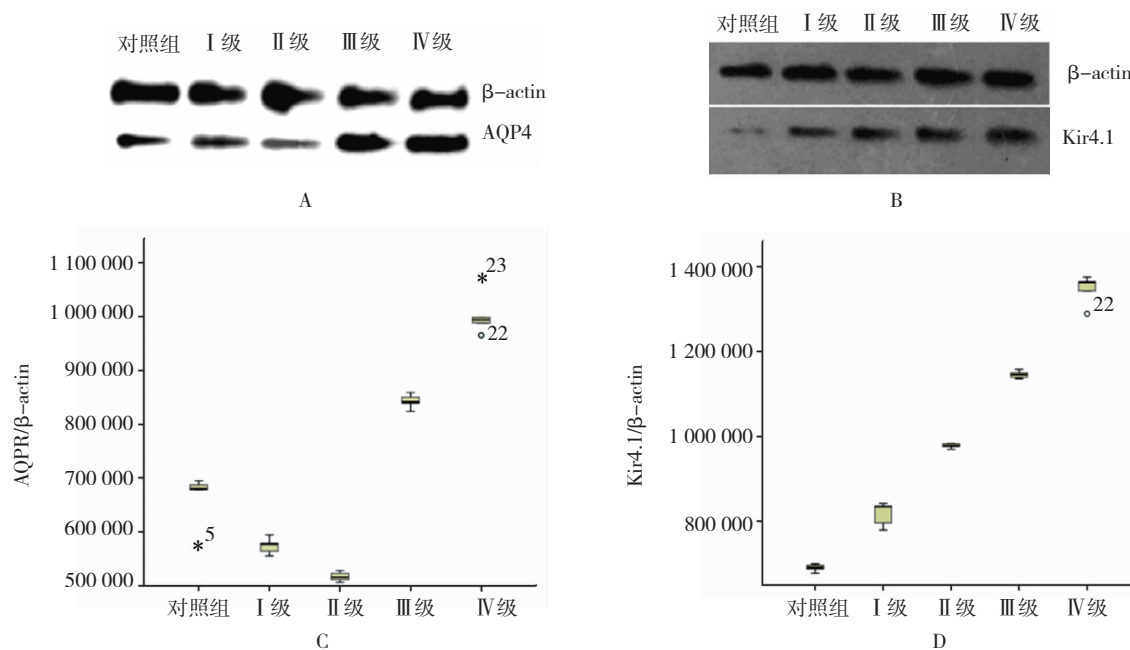
blot 与激光共聚焦图像分析结果一致显示:随肿瘤病理级别的升高, Kir4.1 表达增强;而 AQP4 在低级别(I、II 级)肿瘤组织中表达较对照组减弱[$n=5$; $P=0.035$ (I 级), $P=0.041$ (II 级)],在高级别肿瘤组织(III、IV 级)中表达增强[$n=5$; $P=0.015$ (III 级), $P=0.023$ (IV 级)],见图 3。



a. 对照组; b. 星形细胞瘤 I 级; c. 星形细胞瘤 II 级; d. 星形细胞瘤 III 级; e. 胶质母细胞瘤 (IV 级); A 为 AQP4 免疫荧光染色 (FITC, 绿色); B 为 Kir4.1 免疫荧光染色 (TRITC, 红色); C 为合并后表达情况

图 2 人不同病理级别星形细胞瘤及对对照组组织 AQP4 与 Kir4.1 的共表达 (400 ×)

Fig.2 Co-expressions of AQP4 and Kir4.1 in human astrocytoma with different pathological grades and control group (400 ×)



A 和 B 为 Western blot 显示 AQP4 和 Kir4.1 在人不同病理级别星形细胞瘤组织中的表达情况; C 和 D 分别是四分位数显示各组 AQP4、Kir4.1 与 β -actin 的灰度比值的分布情况; * 表示极值; ○ 表示离群值

图 3 Western blot 显示 AQP4 和 Kir4.1 在人不同病理级别星形细胞瘤组织中的表达

Fig.3 Expressions of AQP4 and Kir4.1 in human astrocytoma with different pathological grades and control group detected by Western blot

表 2 各组 AQP4/ β -actin 和 Kir4.1/ β -actin 的灰度值 [$n=5, M(Q_1, Q_3)$]
Tab.2 Gray values of AQP4/ β -actin and Kir4.1/ β -actin in groups [$n=5, M(Q_1, Q_3)$]

组别	AQP4/ β -actin			Kir4.1/ β -actin		
	<i>M</i>	<i>Q</i> ₁	<i>Q</i> ₃	<i>M</i>	<i>Q</i> ₁	<i>Q</i> ₃
对照组	0.680 22	0.625 27	0.691 29	0.691 30	0.682 81	0.698 70
I 级	0.577 58	0.559 97	0.587 01	0.835 10	0.788 00	0.839 45
II 级	0.515 97	0.508 61	0.526 05	0.978 60	0.973 05	0.983 05
III 级	0.841 22	0.831 20	0.854 65	1.145 60	1.137 85	1.154 30
IV 级	0.993 95	0.976 65	1.035 09	1.363 60	1.316 00	1.370 35

3 讨 论

AQP作为跨膜水通道蛋白家族,广泛分布在动植物不同的细胞中,对水分子的快速转运提供了分子通路。至今,在哺乳动物中共发现 13 种 AQPs 家族成员(AQP0~AQP12),其 cDNA 具有高度同源性。水通道结构为 6 次跨膜的内在蛋白,由 1 条肽链形成,6 个跨膜区相互串连,形成 5 条袢(A~E),在 B、E2 条袢上均含有特异性的天冬氨酸-脯氨酸-丙氨酸序列。在中枢神经系统(central nervous system, CNS)内,星形胶质细胞作为哺乳动物脑内最丰富的细胞类型,选择性的允许一些无机物和有机物跨膜转运,对水分子和离子平衡进行着精确的调控。

AQP4 作为哺乳动物脑内主要的水通道蛋白,首次在大鼠肺脏被克隆^[3];AQP4 还存在于脊髓、视网膜、内耳及骨骼肌等兴奋性组织^[4-6]。一般认为,AQP4 没有表达在可兴奋细胞,而是表达在支持细胞,如:CNS 的星形胶质细胞和室管膜细胞,视网膜 Müller 胶质等。脑内 AQP4 分布在毛细血管周围的胶质细胞终足膜、胶质界膜、室管膜细胞及室管膜下的星形细胞,主要控制脑内水的流动,促使星形胶质细胞迁移,改变神经元活性。AQP4 在星形胶质细胞膜的极化分布与血管内皮细胞向星形细胞传递信号有关。Kir 是 K⁺通道的一个亚型,对 K⁺具有强大的内向整流作用,它可以将 K⁺从细胞外转向细胞内^[7]。Kir4.1 被发现广泛分布在神经系统星形胶质细胞、少突胶质细胞,小脑的贝格曼胶质细胞,视网膜 Müller 细胞^[8]。共聚焦和免疫金电镜显示,AQP4 和 Kir4.1 在 Müller 细胞和新皮质的星形胶质细胞终足膜紧密共定位^[9-10],表明二者在血管周围和软膜区域性分布。这种特殊的分布模式提示 AQP4 和 Kir4.1 在结构上存在关联,Connors 等^[11-12]进一步发现,在 Müller 细胞,AQP4、Kir4.1 和糖蛋白复合物(dys-trophin-glycoprotein complex, DGC)共同形成了一个

关联。近来有新证据表明^[13],仅在血管周围 AQP4 和 Dp71 共定位,Dp71 又将 Kir4.1 结合到 DGC 大分子复合物上。AQP4 和 Kir4.1 分子结构的相关性表明 AQP4 和 Kir4.1 在功能上偶联。 α -syntrophin 基因敲除的小鼠 AQP4 消失后再分布,表现出持久的神经元活性,胞外 K⁺清除能力下降,而 Kir4.1 的分布没有变化;AQP4 缺失增加了破坏胞外 K⁺平衡的易感性^[14]。

AQP4 和 Kir4.1 在脑肿瘤组织中的分布及作用也是近年研究的热点。2003 年 Saadon 等^[15]应用免疫组化在 5 例患者脑星形细胞瘤组织(没有进行病理分级)中发现 Kir4.1 表达明显增强,AQP4 表达减弱;2004 年 Olsen 等^[11]发现 Kir4.1 在高级别星形细胞瘤组织中定位发生改变;之后,Warth 等^[16]又在高级别星形细胞瘤中发现 AQP4 高表达;以上研究由于样本量较少,均没有对其结果进行统计学分析。关于 AQP4 和 Kir4.1 在不同病理级别的星形细胞瘤组织中的共表达情况尚未见报道。

本实验激光共聚焦结果显示,在人星形细胞瘤组织中,AQP4 和 Kir4.1 没有完全共定位;Western blot 实验结果显示 AQP4 和 Kir4.1 的变化步调不尽一致,分析两者可能在结构上失偶联,功能上没有相关性。其中 Kir4.1 的表达规律与课题组^[17]先前在 80 例人星形细胞瘤组织中通过免疫组化等方法表明 Kir4.1 的表达结果一致。Kir4.1 在肿瘤组织中随肿瘤恶性程度升高而表达增强,提示随着肿瘤细胞恶性程度的增加,K⁺的内流也相应增加,K⁺内流的增加可导致细胞内环境的碱化,有利于肿瘤细胞的生长。而 AQP4 在肿瘤细胞中定位的改变及其含量的变化规律成为一个疑问。Saadoun 等^[18]和 Warth 等^[19]认为,AQP4 在星形胶质母细胞瘤中过表达,并不再定位于星形胶质细胞终足;在脑肿瘤的迁移和侵袭过程中,AQP4 可能通过促使细胞容积的增大而作用不可被忽视。AQP4 过表达和脑水肿的发生密切相关,肿瘤细胞周围的反应性胶质细胞和肿瘤细胞 AQP4 上调在血管源性水肿进程中起着重要作用。

课题组^[20]在大鼠眼视网膜 Müller 细胞中发现 AQP4 在急性高眼压病理情况下的表达定位也发生改变,是否发生相同的病理生理机制,值得思考。

尽管 AQP4 和 Kir4.1 在病理生理过程中有一定的相关性,但更多的资料支持二者在生理状态下功能的偶联。2007 年和 2008 年 Ruiz-Ederra 等^[21]、Zhang 和 Verkman^[22]用 AQP4 敲除的小鼠,急性分离视网膜 Müller 细胞和脑内星形胶质细胞,通过膜片钳实验发现 Kir4.1 的分布和功能特征没有改变,得出 AQP4 和 Kir4.1 二者没有功能偶联的结论。siRNA 阻断 Kir4.1 基因表达后,海马胶质细胞的 AQP4 渗透性也没有改变^[22],同样支持二者无关联的结论。那么,是否可能有其它的 K⁺通道和 AQP4 相互作用? Price 等^[23]在大鼠体内通过实验表明 Ca²⁺激活 K⁺通道蛋白和电压门控性 K⁺通道蛋白在富含 AQP4 血管周围星形胶质细胞终足膜高表达;Seifert 等^[24]和 Zhou 等^[25]研究表明星形胶质细胞终足膜上还包含有 TREK 和 TWIK 等 K⁺通道家族的两个亚型。由此看来,AQPs 和 K⁺通道蛋白之间的关系尚值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Gilbert M R. Advances in the treatment of primary brain tumors: dawn of a new era[J]. Curr Oncol Rep, 2006, 8(1): 45-49.
- [2] Benfenati V, Ferroni S. Water transport between CNS compartments: functional and molecular interactions between aquaporins and ion channels[J]. Neuroscience, 2010, 168(4): 926-940.
- [3] Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues[J]. J Biol Chem, 1994, 269(8): 5497-5500.
- [4] Li J, Patil R V, Verkman A S. Mildly abnormal retinal function in transgenic mice without Müller cell aquaporin-4 water channels[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(2): 573-579.
- [5] Li J, Verkman A S. Impaired Hearing in Mice Lacking Aquaporin-4 Water Channels[J]. J Biol Chem, 2001, 276(33): 31233-31237.
- [6] Oshio K, Binder D K, Yang B, et al. Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord[J]. Neuroscience, 2004, 127(3): 685-693.
- [7] Butt A M, Kalsi A. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4.1 in glial functions[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(1): 33-44.
- [8] Ishii M, Horio Y, Tada Y, et al. Expression and clustered distribution of an inwardly rectifying potassium channel, KIR-2/Kir4.1, on mammalian retinal Müller cell membrane: their regulation by insulin and laminin signals[J]. J Neurosci, 1997, 17(20): 7725-7735.
- [9] Hibino H, Fujita A, Iwai K, et al. Differential assembly of inwardly rectifying K⁺ channel subunits, Kir4.1 and Kir5.1, in brain astrocytes[J]. J Biol. Chem, 2004, 279(42): 44065-44073.
- [10] Nagelhus E A, Mathiesen T M, Ottersen O P. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and co-expression with Kir4.1[J]. Neuroscience, 2004, 129(4): 905-913.
- [11] Connors N C, Adams M E, Froehner S C, et al. The potassium channel Kir4.1 associates with the dytrophin-glycoprotein complex via alpha-syntrophin in glia[J]. J Biol. Chem, 2004, 279(27): 28387-28392.
- [12] Connors N C, Kofuji P. Potassium channel Kir4.1 macromolecular hypotonia complex in retinal glial cells[J]. Glia, 2006, 53(2): 124-131.
- [13] Nicchia G P, Rossi A, Nudel U, et al. Dystrophin-dependent and-independent AQP4 pools are expressed in the mouse brain[J]. Glia, 2008, 56(8): 869-876.
- [14] Binder D K, Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy[J]. Glia, 2006, 54(5): 358-368.
- [15] Saadoun S, Papadopoulos M C, Krishna S. Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumors: immunohistochemical case review[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(12): 972-975.
- [16] Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H. Redistribution of water channel protein aquaporin-4 and the K⁺ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors[J]. Acta Neuropathol, 2005, 109(4): 418-426.
- [17] Tan G, Sun S Q, Yuan D L. Expression of Kir4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4): 743-747.
- [18] Saadoun S, Papadopoulos M C, Davies D C, et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumors[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(2): 262-265.
- [19] Warth A, Simon P, Capper D, et al. Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival[J]. J Neurosci Res, 2007, 85(6): 1336-1346.
- [20] Gan S W, Ran J H, Chen H, et al. Lysosomal degradation of retinal glial AQP4 following its internalization induced by acute ocular hypertension[J]. Neurosci Lett, 2012, 516(1): 135-140.
- [21] Ruiz-Ederra J, Zhang H, Verkman A S. Evidence against functional interaction between aquaporin-4 water channels and Kir4.1 potassium channels in retinal Müller cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(30): 21866-21872.
- [22] Zhang H, Verkman A S. Aquaporin-4 independent Kir4.1 K⁺ channel function in brain glial cells[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 37(1): 1-10.
- [23] Price D L, Ludwig J W, Schwarz T L, et al. Distribution of rSlo Ca²⁺-activated K⁺ channel in rat astrocyte perivascular endfeet[J]. Brain Res, 2002, 956(2): 183-193.
- [24] Seifert G, Hüttmann K, Binder D K, et al. Analysis of astroglial K⁺ channel expression in the developing hippocampus reveals a predominant role of the Kir4.1 subunit[J]. J Neurosci, 2009, 29(23): 7474-7488.
- [25] Zhou M, Xu G, Xie M, et al. TWIK-1 and TREK-1 Are potassium channels contributing significantly to astrocyte passive conductance in rat hippocampal slices[J]. J Neurosci, 2009, 29(26): 8551-8564.

(责任编辑:唐秋姗)