

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000068

中枢神经系统水通道蛋白-4 的功能研究进展

钟建军, 孙晓川

(重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

【摘要】水通道蛋白(aquaporin, AQP)-4 是中枢神经系统中含量最高的 AQP, 其主要作用是介导水的跨膜转运, 既往对其研究主要集中在各种脑损伤后的脑水肿, 而近年来却发现它还和中枢神经系统的其他许多功能和疾病相关, 如神经再生、脑部炎症疾病等。因此, 本文综述了近年来对 AQP-4 在中枢神经系统中的研究, 以更新和加深对其认识, 为将来把 AQP-4 作为治疗中枢神经系统疾病的靶点并开发针对性的药物提供新的思路。

【关键词】水通道蛋白-4; 敲除鼠; 野生鼠

【中图分类号】Q735

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-05

Recent advances in the function of aquaporin-4 in central nervous system

Zhong Jianjun, Sun Xiaochuan

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Aquaporin-4 (AQP-4) is the most abundant aquaporin in central nervous system (CNS). Water movement cross cell membrane is mainly conducted by AQP-4. Previous studies of AQP-4 mainly focused on edema formation after various brain injuries, but recently AQP-4 has been found to connect with many other brain functions and diseases, such as regeneration and inflammation. Therefore, these researches were reviewed to renew current views on AQP-4 in CNS, hoping to provide new threads for the exploration of drugs against AQP-4.

【Key words】aquaporin-4; knock-out mice; wild mice

水通道蛋白(aquaporin, AQP)-4 属于水通道家族的一种, 是脑组织中含最丰富的 AQP, 在脑组织中发挥多方面的作用且与脑水肿关系最为密切^[1-2]。近年来在 AQP-4 的功能研究上取得了一些新的成果, 给深入了解 AQP-4 提供了新的资料。本文对近几年关于 AQP-4 在脑组织中的功能的研究成果进行综述, 以加深对 AQP-4 的理解, 为将来开发针对 AQP-4 的药物提供理论支持。

1 AQP-4 的简介

AQP-4 是细胞膜上一种比较保守的 AQP, 脑组织中的 AQP-4 主要存在于微血管周围星形胶质细胞终足靠近血管的胞膜上, 它也存在与室管膜和软脑膜, 还存在于神经突触周围的星形胶质细胞膜上^[3-5]。AQP-4 的分子量为 30 kD, 其 N-末端和 C-末端都位于细胞质, 6 次跨膜, 形成 3 个胞外环(A、C、E 环)和 2 个胞内环(B 环和 D 环)^[6]。每个 AQP-4 单体含有一个直径约 0.38 nm 的水孔通道(稍大于水分子直径), 4 个 AQP-4 单体在一起形成一个中央孔^[2]。AQP-4 存在 6 种亚型, 在脑组织中以 M1 和 M23 亚型为主, M23 约占脑组织

AQP-4 总量的 75%, M1 约占 25%^[6]。AQP-4 蛋白存在 2 个主要的磷酸化调节位点, 分别是丝氨酸(serine, ser)180 和 ser111, AQP-4 的 ser180 被磷酸化以后 AQP-4 通透性降低; ser111 被磷酸化以后 AQP-4 的通透性增加^[6-7]。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)就是通过磷酸化 AQP-4 的 ser180 来抑制 AQP-4 通透性的^[7-8]。细胞膜磷脂双分子层也要影响 AQP-4 的通透性, 膜上的胆固醇越多、可压缩性越强、膜越厚则 AQP-4 的通透性越低^[9]。

2 AQP-4 在脑组织中的功能

AQP 的主要功能是介导水的跨膜转运, AQP-4 作为中枢神经系统最主要的 AQP, 在维持中枢神经系统生理功能上发挥重要作用, 如参与水、电解质、渗透压平衡的维持, 参与脑组织中细胞的增殖、迁移、谷氨酸的摄取等; 而且 AQP-4 还参与一些中枢神经系统疾病的病理过程。

2.1 AQP-4 参与中枢神经系统的生理过程

2.1.1 AQP-4 参与脑组织水的转运 脑组织中的水的去路主要有 3 条: ①穿过血脑屏障进入血流; ②透过室管膜进入脑室; ③透过脑表面的胶质界膜到达蛛网膜下腔成为脑脊液, 随脑脊液经蛛网膜粒被吸收^[10]。在血脑屏障、室管膜、脑表面胶质界膜这 3 个界面上都分布有 AQP-4, 介导水的转运^[10-11]。研究表明 AQP-4 与脑水肿的关系密切, AQP-4 在脑水肿形成和消退中能够调控脑组织和血液之间的液体交换, AQP-4

作者介绍: 钟建军, Email: zjjcom682161@hotmail.com,

研究方向: 创伤性脑损伤后脑水肿的机制研究。

通信作者: 孙晓川, Email: sunxch1445@gmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81371378)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000068.html>

促进细胞性脑水肿的形成和血管源性脑水肿的消退^[5,12]。最新研究表明小鼠在出生后,其脑组织中 AQP-4 表达逐渐增加,促进脑组织水分的吸收,有利于脑组织体积的维持^[13]。

2.1.2 AQP-4 参与细胞外钾离子的缓冲 AQP-4 是星形胶质细胞膜上一种比较保守的蛋白,之前的研究已经证明 AQP-4 在星形胶质细胞终足上的极化性分布和 α -互养蛋白密切相关^[4]。最近有学者利用免疫金电子显微成像技术来研究 AQP-4、内向整流钾离子通道、 α -互养蛋白,发现这 3 种蛋白都存在于星形胶质细胞终足膜上,进一步利用双重免疫金电子显微成像技术发现这 3 种膜蛋白的定位密切相联,共存于终足膜上,推测 AQP-4 和内向整流钾离子通道在功能上有密切关系^[15]。内向整流钾离子通道,是钾离子通道家族中极其重要的成员之一,主要表达于毛细血管周围以及神经突触周围的胶质终足膜,对维持中枢神经系统的钾离子平衡至关重要^[15]。神经元之间的兴奋传递会导致突触周围环境中钾离子浓度升高^[16],钾离子浓度的增加会激活膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATP 酶}$ 、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 同向转运体以及膜上的钾离子通道,引起钾离子大量内流,以缓冲骤升的细胞外钾离子浓度,但是随着胞外钾离子大量进入胞内,胞内钾离子浓度升高,胞内外由于浓度梯度而产生的钾离子内流驱动力逐渐减小,但是由于水经 AQP-4 顺渗透压差进入胞内,胞内钾离子被“稀释”而浓度降低,胞外的钾离子又可以继续通过浓度梯度产生的化学驱动力而继续向胞内转移,直到胞内外达到平衡^[17-18]。这种由于钾离子转运而引起水经 AQP-4 转运,即目前国内外学者较为认可的“虹吸调节”现象,对钾离子浓度的缓冲极其重要^[15]。

2.1.3 AQP-4 参与细胞的增殖和分化 在发育成熟个体的脑组织中仍然有部分区域存在神经发生现象,在生理状态下主要存在于侧脑室壁的室下区(subventricular zone, SVZ)和海马亚粒状区^[19]。中国研究人员^[19]用分别来自 AQP-4 野生鼠和敲除鼠 SVZ 的成体神经干细胞(adult neuronal stem cells, ANSCs)进行体外培养,发现 AQP-4 敲除鼠源性的 ANSCs 形成的原代神经球在数量和体积上都明显小于野生鼠组,传至二、三代以后仍然保持明显差异;而且敲除鼠组 ANSCs 基础凋亡率高,细胞增殖缓慢;2 种 AQP-4 基因型的 ANSCs 都能在体外诱导条件下向不同细胞系分化,但是 AQP-4(-/-)型 ANSCs 向神经元分化的能力明显不足,但是在分化成为星形胶质细胞的过程中,2 种基因型 ANSCs 的能力未表现出差异。在药物诱导帕金森病(Parkinson disease, PD)小鼠模型中,往往会出现星形胶质细胞的增殖,但是研究发现 AQP-4 基因的敲除可以抑制这种条件下星形胶质细胞的增殖^[20]。来自意大利的研究结果显示 AQP-4 的表达与人原发性原发中枢神经系统淋巴瘤(弥漫性大 B 细胞型)的肿瘤细胞增殖密切相关^[21]。来自德国的研究表明,用 siRNA 技术抑制 AQP-4 基因在离体培养的新生鼠纹状体星形胶质细胞的表达以后,胶质细胞的增殖受抑制;多巴胺也可通过抑制 AQP-4 的表达来达到和 siRNA 相同的抑制效果^[22]。对 AQP-4 野生鼠反复给予可卡因,可抑制其海马亚粒状区的神经干细胞增殖,但是在 AQP-4 基因敲除后可以提高此区域细胞内 PKC 的活性而抑制细胞外信号调节激酶信号通路的激活,进而消除可卡因对神经干细胞增殖的抑制^[23]。以上这些近年来的研究表明, AQP-4 的确可以影响中枢神经系统中某些类型细胞的增殖,从目前的资料来看趋向于促进增殖。

2.1.4 AQP-4 参与细胞的迁移 在研究离体培养的 AQP-4 敲除鼠神经干细胞时,发现 AQP-4 敲除鼠的神经干细胞的迁移能力明显低于野生鼠组^[19]。星形胶质细胞是中枢神经系统中含量最多的细胞,在鼠脑组织被刺伤后,星形胶质细胞变得活跃,大量向伤灶迁移集结,形成胶质瘢痕以维持结构的完整,但是在 AQP-4 敲除鼠身上却发现在刺伤脑组织后星形胶质细胞迁移减慢,胶质瘢痕行成延迟;而且 AQP-4 敲除鼠的离体培养的星形胶质细胞在 Transwell 实验中表现出较低的迁移能力^[24]。AQP-4 介导细胞迁移的机制仍不清楚,但其可能机制是,由于趋化因子的刺激,细胞在其前进方向上伸出凸起, AQP-4 和钠离子通道、钠钾氯离子同向转运体等流动并富集于凸起处胞膜上,细胞通过胞内自身的调节使凸起部位细胞骨架解聚,同时伴有大量离子内流,胞内渗透压剧增,引起水大量经 AQP-4 流入胞内,引起凸起部位的胞内压增加,进而导致凸起向前延伸,延伸后细胞骨架重聚而稳定向前延伸的部分,在细胞的尾部离子大量外排造成胞内低渗,水大量经 AQP-4 流出胞外,导致胞体的尾端部分向凸起方向回缩,此过程反复进行,使细胞似变形虫样向凸起引导方向移动^[18,24-27]。

2.1.5 AQP-4 影响神经功能恢复和神经再生 Saadoun 等^[28]在用 AQP-4 敲除鼠研究脊髓挤压伤时,用特制的镊子短暂(2 min)钳夹小鼠胸 6 脊髓节段(T₆)造成钝性挤压伤,发现敲除鼠和野生鼠的感觉、运动、功能在伤后均明显减弱,但是从伤后 6 h 起 AQP-4 野生鼠的感觉运动功能明显弱于 AQP-4 敲除鼠;随着时间推移小鼠的运动感觉功能逐渐恢复,但是 AQP-4 基因的敲除明显有助于神经功能的恢复;在组织学方面, AQP-4 敲除鼠伤灶处受损以及发生凋亡的神经元数量明显少于野生鼠组,而且敲除鼠脊髓水肿较轻、脊髓内压较低。AQP-4 敲除鼠和野生鼠在脊髓受压后表现出显著差异,是因为短时间内的钝性挤压主要引起局部细胞性水肿, AQP-4 的敲除抑制了细胞性水肿的形成,减少星形胶质细胞肿胀给神经元带来的损害,有利于神经元的再生^[29]。但是 AQP-4 的表达降低或者基因敲除并不是在任何病理情况下都促进神经元的再生和神经功能的恢复,在脊髓挫伤后是以血管源性水肿占主导地位, AQP-4 的基因敲除或表达降低不利于水肿的消退,反而加重了神经功能的损害,不利于神经功能的恢复^[30]。抗抑郁药氟西汀的抗抑郁效应就是通过增强中枢神经系统海马回的神经发生实现的, 近期研究发现 AQP-4 的敲除可以消除氟西汀的促进神经发生的作用,进而抑制氟西汀的抗抑郁作用,说明神经发生需要 AQP-4 的参与^[31]。

2.1.6 AQP-4 影响谷氨酸的重摄取 在 AQP-4 野生鼠身上通过皮下注射的方式每天 3 次连续 5 d 给予吗啡,会诱导小鼠对吗啡产生依赖,应用微透析技术发现这些小鼠脑组织细胞外微环境中谷氨酸平衡被破坏,谷氨酸浓度增加;进一步研究发现在额叶前部、海马、纹状体、小脑等多部位存在谷氨酸转运蛋白-1(glu transporter-1, GLT-1)下调,在用氘(³H)标记谷氨酸后,其摄取分析显示谷氨酸的摄取率下降;但是,以同样的方式给予 AQP-4 基因敲除鼠合适剂量的吗啡,微透析并未发现微环境中谷氨酸平衡的破坏,也没有发现明显的 GLT-1 减少,谷氨酸的摄取率明显高于野生鼠组,这证明 AQP-4 基因的敲除可以抵抗吗啡所致的谷氨酸摄取率下调,进而有助于吗啡成瘾者谷氨酸平衡的维持,因此针对 AQP-4 的干

预有望成为戒毒研究的一个新的切入点^[32]。以上研究表明 AQP-4 抑制谷氨酸摄取。但是在离体培养的星形胶质细胞上却出现了矛盾的结果,研究发现在离体培养的 AQP-4 敲除鼠星形胶质细胞膜, AQP-4 的敲除使 GLT-1 在膜上的表达下降,在用氘标记谷氨酸后,其摄取分析显示谷氨酸的摄取率下降,明显低于野生鼠组,间接证明 AQP-4 促进谷氨酸的摄取^[33]。

2.1.7 AQP-4 有助于学习和记忆 胶质细胞和神经元之间的相互作用对于学习和记忆至关重要^[34]。长时程增强(long term potentiation, LTP)是一种突触可塑性形式,是学习和记忆的主要分子机制,钾离子和谷氨酸的重摄取有助于 LTP 的形成,研究发现阻滞钾离子和谷氨酸的摄取后会抑制 LTP 的形成,抑制学习和记忆相关突触的建立^[34]。钾离子和谷氨酸在神经元兴奋后被重摄取是星形胶质细胞维持局部环境稳定的一个主要功能, AQP-4 促进这一过程的进行^[33],进而促进学习记忆突触的建立。最新的研究也表明, AQP-4 敲除鼠在水迷宫中被训练后,短时期内可以顺利找到平台,但是很快会遗忘,而 AQP-4 野生型鼠则表现出较好的学习记忆功能,说明 AQP-4 的存在有利于长时程记忆的巩固加强^[4]。海马区的神经发生对于学习和记忆也很重要^[35-36], AQP-4 可以促进海马区的神经发生,进而有助于学习和记忆^[31]。

2.2 AQP-4 参与中枢神经系统疾病的病理过程

2.2.1 AQP-4 参与脑部炎症性疾病 AQP-4 的表达与多发性硬化、人类免疫缺陷病毒性脑炎、白质脑病综合征、自身免疫性脑脊髓炎、视神经脊髓炎等炎症性疾病密切相关^[26,37],但是目前研究最多的是 AQP-4 与自身免疫性脑脊髓炎、视神经脊髓炎等中枢神经系统脱髓鞘病变。日本学者 Miyamoto 等^[38]首先用髓鞘少突胶质糖蛋白(myelin-sheath oligodendroglia glycoprotein, MOG)在小鼠身上成功诱导出自身免疫性脑脊髓炎模型,然后在各时间点检测 AQP-4 在脑和脊髓的表达,发现 AQP-4 的表达显著增加,脊髓中 AQP-4 mRNA 在 14 d 达高峰,脑组织中 AQP-4 mRNA 在 21 d 达高峰;并发现 AQP-4 的增加和星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白的增加明显相关,推测 AQP-4 的表达上调与星形胶质细胞活化相关。就在同一年,其他研究人员^[39]也用相同的方法在 AQP-4 基因敲除鼠与野生鼠身上构建出自身免疫性脑脊髓炎模型,发现 AQP-4 野生鼠脑脊髓炎症较重,其尾部和双侧后肢完全瘫痪,但是 AQP-4 敲除鼠却仅仅有短暂的尾部瘫痪,而未出现其他的症状;推测 AQP-4 可能是中枢神经系统自身免疫性疾病的一个新的决定子。Li 等^[40]继续研究 AQP-4 敲除在神经炎症中的保护机制,其最新研究发现,在用 MOG 诱导的脑脊髓炎小鼠模型体内, AQP-4 野生鼠会产生高滴度抗 AQP-4 抗体,这种抗体的出现将会加重病情,而 AQP-4 敲除鼠则不会产生这种抗体;该研究还发现,在脂多糖(lipopo-lysaccharide, LPS)微注射到脑组织后,白细胞更易通过 AQP-4 野生鼠的血脑屏障;将培养的星形胶质细胞置于 LPS 环境中 2 h 后,发现 AQP-4 野生鼠源性的胶质细胞会产生更多的炎症细胞因子(TNF- α , IL-6)^[40],这些结果初步揭示了 AQP-4 参与脑部炎症性疾病的具体方式。视神经脊髓炎是另一常见的神经炎症性疾病,其脑脊液中有炎症变化,研究人员将视神经脊髓炎患者的抗 AQP-4-IgG 抗体和人源性补体同时注射到小鼠的右侧大脑半球, AQP-4 野生鼠在注射后 12 h 内出现 AQP-4 表达降低、胶质细胞水肿、髓鞘崩解、轴突损伤,在注射后第 7

天出现广泛的炎症细胞外渗、血管壁周围大量补体聚集、广泛脱髓鞘、大量神经元死亡;但是在 AQP-4 敲除鼠并没有出现类似变化,表明 AQP-4 涉及了视神经脊髓炎发病机制^[41]。日本学者^[42]用腹腔内注射 LPS 的方法制作内毒素血症模型,发现垂体前叶 AQP-4 的表达随时间的推移而增加,并在 8 h 达到高峰,也证明 AQP-4 参与了脑部炎症病变。

2.2.2 AQP-4 抑制神经元变性疾病的发生 PD 是中老年人最常见的神经退行性疾病之一,该病患者的中枢神经系统黑质多巴胺能神经元变性和纹状体多巴胺含量减少,影像学也发现脑部有明显变化^[43-44]。药物 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)可以引起中脑黑质多巴胺神经元变性,用此药物可以建立 PD 的老鼠模型^[45],研究发现 AQP-4 敲除鼠对 MPTP 更为敏感,比野生鼠的多巴胺能神经元变性更为严重,而 AQP-4 的存在可以减轻多巴胺能神经元的退行性变^[20]。近期研究表明,在 MPTP 诱导的 PD 模型中,与野生鼠相比, AQP-4 敲除鼠的 CD4⁺CD25⁺T 细胞大量减少,小胶质细胞大量活化,产生严重的炎症反应,引起多巴胺能神经元数量明显下降,表明 AQP-4 的存在可有效抑制多巴胺能神经元的退变^[46]。AQP-4 基因敲除促进了 PD 发生的另外一个重要原因是, AQP-4 敲除降低了神经元周围环境中胶质源性的神经生长因子^[20],而该生长因子属于转化生长因子- β 亚家族成员,激活其酪氨酸激酶受体后能够促进神经前体细胞的增殖和分化神经元的存活^[47]。AQP-4 也能够抑制鼠阿尔茨海默病模型中的神经元退行性变^[47]。

2.2.3 AQP-4 与脑肿瘤 弥漫浸润的神经胶质瘤是人类最常见且恶性程度最高的原发性颅内肿瘤,以其高度侵袭性和高复发率著称,临床上缺少有效的预防和治疗手段。最近有对肿瘤侵袭的分子机制相关的研究, Sawada 等^[48]发现在神经胶质瘤细胞膜上出现 AQP-4 的高表达且表达量与肿瘤恶性程度成正比,尤其是在多形性胶质母细胞瘤细胞膜, AQP-4 的密度很高。AQP-4 介导肿瘤细胞的侵袭和转移的可能机制已在 2.2 有较详细讲解,但是近期有更深入分子机制研究发现 AQP-4 有可能是通过与 β -连环蛋白和连接蛋白-43 相互作用来调节胶质瘤细胞黏附的^[49]。脑膜瘤也是另一种常见的原发性颅内肿瘤,研究发现脑膜瘤组织中 AQP-4 表达上调^[50]。脑肿瘤往往还会引起肿瘤周围脑水肿,此脑水肿为细胞性脑水肿,其发生需要 AQP-4 的参与,如果肿瘤体积较大或者处于重要部位(比如中脑水管附近),肿瘤引起的脑水肿会在肿瘤自身引起高颅压的基础上更进一步加重病情^[51]。因此,对 AQP-4 的抑制有可能从多方面改善脑肿瘤患者的病情。

3 总结和展望

目前的研究表明, AQP-4 的功能并不仅仅局限于对水的转运, AQP-4 还参与了细胞外钾离子的缓冲、谷氨酸的摄取、细胞的增殖和分化、细胞的迁移和肿瘤的转移、脑部炎症性疾病的发生发展,另外 AQP-4 还影响受损神经元的功能恢复和神经再生,也有助于学习和记忆。既然 AQP-4 在中枢神经系统中的功能如此广泛,那么可以用药物在病理情况下适当的调节 AQP-4 的表达与活性,进而发挥神经保护作用,例

如,可以尝试在神经损伤后在局部适当的上调 AQP-4 的表达来促进受损神经元的轴突修复。虽然目前关于 AQP-4 的基础研究取得了较大的进展,但是以 AQP-4 为靶点来治疗中枢神经系统疾病的研究目前尚缺,关于 AQP-4 的药物研究成果也极其有限,因此在未来的研究中,可以把 AQP-4 做为治疗疾病的靶点进行研究,开发针对 AQP-4 的特异性药物。

参 考 文 献

- [1] Fukuda AM, Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 279–288.
- [2] Badaut J, Ashwal S, Obenaus A. Aquaporins in cerebrovascular disease: a target for treatment of brain edema? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31(6): 521–531.
- [3] Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 303–316.
- [4] Fan Y, Liu M, Wu X, et al. Aquaporin-4 promotes memory consolidation in Morris water maze[J]. *Brain Struct Funct*, 2013, 218(1): 39–50.
- [5] Iacovetta C, Rudloff E, Kirby R. The role of aquaporin 4 in the brain[J]. *Vet Clin Pathol*, 2012, 41(1): 32–44.
- [6] Yukutake Y, Yasui M. Regulation of water permeability through aquaporin-4[J]. *Neuroscience*, 2012, 168(4): 885–891.
- [7] Zelenina M. Regulation of brain aquaporins[J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(4): 468–488.
- [8] Moeller HB, Fenton RA, Zeuthen T, et al. Vasopressin-dependent short-term regulation of aquaporin 4 expressed in *Xenopus* oocytes[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(4): 1674–1684.
- [9] Tong J, Briggs MM, McIntosh TJ. Water permeability of aquaporin-4 channel depends on bilayer composition, thickness, and elasticity[J]. *Biophys J*, 2012, 103(9): 1899–1908.
- [10] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(6): 778–784.
- [11] Zeng X, Asmaro K, Ren C, et al. Acute ethanol treatment reduces blood-brain barrier dysfunction following ischemia/reperfusion injury[J]. *Brain Res*, 2012, 1437: 127–133.
- [12] Kleindienst A, Dunbar JG, Glisson R, et al. The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(1): 151–164.
- [13] Li X, Gao J, Ding J, et al. Aquaporin-4 expression contributes to decreases in brain water content during mouse postnatal development[J]. *Brain Res Bull*, 2013, 94: 49–55.
- [14] Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(18): 7437–7442.
- [15] Masaki H, Wakayama Y, Hara H, et al. Immunocytochemical studies of aquaporin 4, Kir4.1, and alpha1-syntrophin in the astrocyte endfeet of mouse brain capillaries[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2010, 43(4): 99–105.
- [16] Jin BJ, Zhang H, Binder DK, et al. Aquaporin-4-dependent K(+) and water transport modeled in brain extracellular space following neuroexcitation[J]. *J Gen Physiol*, 2013, 141(1): 119–132.
- [17] Haj-Yasein NN, Jensen V, Vindedal GF, et al. Evidence that compromised K+ spatial buffering contributes to the epileptogenic effect of mutations in the human Kir4.1 gene (KCNJ10)[J]. *Glia*, 2011, 59(11): 1635–1642.
- [18] Verkman AS, Ratelade J, Rossi A, et al. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(6): 702–710.
- [19] Kong H, Fan Y, Xie J, et al. AQP4 knockout impairs proliferation, migration and neuronal differentiation of adult neural stem cells[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt24): 4029–4036.
- [20] Fan Y, Kong H, Shi X, et al. Hypersensitivity of aquaporin 4-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and astrocytic modulation [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(8): 1226–1236.
- [21] Nico B, Annese T, Tamma R, et al. Aquaporin-4 expression in primary human central nervous system lymphomas correlates with tumour cell proliferation and phenotypic heterogeneity of the vessel wall[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 772–781.
- [22] Koppers E, Gleiser C, Brito V, et al. AQP4 expression in striatal primary cultures is regulated by dopamine—implications for proliferation of astrocytes[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 28(11): 2173–2182.
- [23] Xie LL, Sun XL, Fan Y, et al. Aquaporin 4 knockout resists negative regulation of neural cell proliferation by cocaine in mouse hippocampus[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(6): 843–850.
- [24] Papadopoulos MC, Saadoun S, Verkman AS. Aquaporins and cell migration[J]. *Pflugers Arch*, 2008, 456(4): 693–700.
- [25] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(4): 265–277.
- [26] Verkman AS. Aquaporins at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt13): 2107–2112.
- [27] Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, et al. Role of ion channels and transporters in cell migration[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1865–1913.
- [28] Saadoun S, Bell BA, Verkman AS, et al. Greatly improved neurological outcome after spinal cord compression injury in AQP4-deficient mice[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt4): 1087–1098.
- [29] Mack AF, Wolburg H. A novel look at astrocytes: aquaporins, ionic homeostasis, and the role of the microenvironment for regeneration in the CNS[J]. *Neuroscientist*, 2013, 19(2): 195–207.
- [30] Kimura A, Hsu M, Seldin M, et al. Protective role of aquaporin-4 water channels after contusion spinal cord injury[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(6): 794–801.
- [31] Kong H, Sha LL, Fan Y, et al. Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: implication in adult hippocampal neurogenesis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(5): 1263–1276.
- [32] Yan HT, Wu N, Lu XQ, et al. Aquaporin-4 deficiency attenuates opioid dependence through suppressing glutamate transporter-1 down-regulation and maintaining glutamate homeostasis[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(1): 12–19.
- [33] Zeng XN, Sun XL, Gao L, et al. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(1): 34–39.
- [34] Pannasch U, Vargova L, Reingruber J, et al. Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(20): 8467–8472.
- [35] Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(5): 339–350.
- [36] Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(6): 1101–1114.
- [37] Shi WZ, Zhao CZ, Zhao B, et al. Aggravated inflammation and increased expression of cysteinyl leukotriene receptors in the brain after

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000086

雌激素替代治疗对卵巢切除大鼠海马 CA1 区
有髓神经纤维及其髓鞘的影响吕福林¹, 肖倩¹, 罗艳敏¹, 何琦¹, 晁凤蕾¹, 陈林¹, 仇玄¹, 张蕾¹, 张琪娟², 肖晓秋³, 唐勇¹

(1. 重庆医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室、干细胞与组织工程学研究室, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院临床营养科, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院脂糖代谢实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨雌激素替代治疗(estrogen replacement treatment, ERT)对卵巢切除(ovariectomy, OVX)大鼠海马 CA1 区有髓神经纤维及其髓鞘的影响。**方法:**对 10~11 月龄的雌性 SD 大鼠进行双侧卵巢切除术, 术后 1 月将成功切除卵巢的大鼠随机分为安慰剂对照组(OVX+O 组)和雌激素替代治疗组(OVX+E 组), 前者给予连续 4 周安慰剂(芝麻油)处理, 后者给予连续 4 周 17 β -雌二醇替代治疗, 4 周后采用 Morris 水迷宫对 2 组大鼠的空间学习能力进行测试, 用化学发光法测定 2 组大鼠体内循环雌激素浓度, 用透射电子显微镜和体视学方法对两组大鼠海马 CA1 区有髓神经纤维及其髓鞘进行定量研究。**结果:**OVX+E 组大鼠体内循环雌激素浓度明显高于 OVX+O 组($t=5.688, P=0.000$); OVX+E 组大鼠空间学习能力明显提高($F=9.645, P=0.006$)。2 组大鼠 CA1 区体积($t=1.451, P=0.181$)、有髓神经纤维体积($t=-1.158, P=0.294$)、有髓神经纤维髓鞘体积($u=-0.642, P=0.521$)、有髓神经纤维平均直径($t=0.630, P=0.545$)和有髓神经纤维髓鞘厚度($u=-1.746, P=0.081$)均不存在统计学差异, 但是 OVX+E 组直径在 0.6~0.7 μm 的有髓神经纤维髓鞘厚度比 OVX+O 组大鼠增加 14.1%($t=2.428, P=0.038$), OVX+E 组直径在 0.8~0.9 μm 的有髓神经纤维直径与轴突直径差比 OVX+O 组大鼠增加 18.2%($t=2.432, P=0.038$)。**结论:**短期雌激素替代治疗可以改善大鼠空间学习能力并对海马 CA1 区有髓神经纤维髓鞘具有保护作用。

【关键词】有髓神经纤维髓鞘; 海马; 卵巢切除; 雌激素替代治疗; 体视学**【中图分类号】**R-332; R311; R322.81; R329.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-11-27

作者介绍: 吕福林, Email: 45674140@qq.com,

研究方向: 神经生物学。

通信作者: 唐勇, Email: ytang062@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 811171238, 31271288);

2012 年重庆市“百名学术学科领军人才”培养计划资助项目。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000086.html>focal cerebral ischemia in AQP-4-deficient mice[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(6): 680-692.[38] Miyamoto K, Nagaosa N, Motoyama M, et al. Upregulation of water channel aquaporin-4 in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neural Sci*, 2009, 276(1-2): 103-107.[39] Li L, Zhang H, Verkman AS. Greatly attenuated experimental autoimmune encephalomyelitis in aquaporin-4 knockout mice[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 94-99.[40] Li L, Zhang H, Varrin-Doyer M, et al. Proinflammatory role of aquaporin-4 in autoimmune neuroinflammation[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1556-1566.[41] Saadoun S, Waters P, Bell A, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt2): 349-361.[42] Kuwahara-Otani S, Maeda S, Tanaka K, et al. Systemic administration of lipopolysaccharide increases the expression of aquaporin-4 in the rat anterior pituitary gland[J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(8): 1081-1084.[43] Shin KS, Choi HS, Zhao TT, et al. Neurotoxic effects of berberine on long-term L-DOPA administration in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(6): 759-767.

[44] 郭黎, 史长征, 胡艳, 等. 帕金森病患者脑灰质变化的 VBM-

MRI 研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(6): 334-338.[45] 罗琴, 彭国光. 帕金森病 MPTP 慢性动物模型的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(10): 632-634.[46] Chi Y, Fan Y, He L, et al. Novel role of aquaporin-4 in CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2011, 10(3): 368-382.[47] Liu L, Su Y, Yang W, et al. Disruption of neuronal-glial-vascular units in the hippocampus of ovariectomized mice injected with D-galactose[J]. *Neuroscience*, 2010, 169(2): 596-608.[48] Sawada T, Kato Y, Kobayashi M. Expression of aquaporin-4 in central nervous system tumors[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2007, 24(2): 81-84.[49] Nicchia GP, Srinivas M, Li W, et al. New possible roles for aquaporin-4 in astrocytes: cell cytoskeleton and functional relationship with connexin 43[J]. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1674-1676.[50] Ng WH, Hy JW, Tan WL, et al. Aquaporin-4 expression is increased in edematous meningiomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(3): 441-443.[51] 滕良珠, 浦佩玉, 薛庆澄, 等. 脑膜瘤与瘤周脑水肿[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1994, 20(5): 270-273.

(责任编辑: 关蕴良)