

genic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(4): 600-611.

[13] 苟志平, 孙玉真, 张存泰, 等. 晚钠电流在兔心力衰竭模型室性心律失常中的作用[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(2): 152-155.

[14] Wu L, Ma J, Li H, et al. Late Sodium current contributes to the reverse rate-dependent effect of IKr inhibition on ventricular repolarization[J]. Circulation, 2011, 123(16): 1713-1720.

[15] Antzelevitch C. Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the Sodium Channel[J]. Circ Res, 2000, 87(11): 964-965.

[16] Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation[J]. Circulation, 2002, 106(10): 1269-1274.

[17] Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late Sodium current[J]. Circulation, 2014, 130(3): 224-234.

[18] Sossalla S, Wallisch N, Toischer K, et al. Effects of ranolazine on torsades de pointes tachycardias in a healthy isolated rabbit heart model[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(4): 170-177.

[19] Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late Sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2013, 127(5): 575-584.

[20] Undrovinas NA, Maltsev VA, Belardinelli L, et al. Late Sodium current contributes to diastolic cell Ca²⁺ accumulation in chronic heart failure[J]. J Physiol Sci, 2010, 60(4): 245-257.

[21] Sicouri S, Belardinelli L, Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of the highly selective late Sodium Channel current blocker GS-458967[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(7): 1036-1043.

[22] Sicouri S, Pourrier M, Gibson JK, et al. Comparison of electrophysiological and antiarrhythmic effects of vernakalant, ranolazine, and sotalol in canine pulmonary vein sleeve preparations[J]. Heart Rhythm, 2012, 9(3): 422-429.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-08-06)

• 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 24. 046

水通道蛋白在急性缺血性脑卒中后脑水肿发生机制中的研究进展*

彭会珍 综述, 张振香[△] 审校

(郑州大学护理学院, 郑州 450001)

[关键词] 卒中; 脑水肿; 水通道蛋白

[中图分类号] R473. 5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3436-03

脑血管病逐渐成为人类健康的巨大威胁, 而脑卒中居于首位。据世界卫生组织统计, 每年约 61/10 万人罹患或复发脑卒中^[1], 每 2 秒就有 1 人出现脑卒中症状^[2], 致死人数占死亡总数的 22. 45%; 幸存者 70% 以上伴有不同程度的功能障碍, 给患者、家庭及社会带来沉重的负担。脑卒中患者约 70% 为急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS), 致死、致残率高在很大程度上取决于早期继发性损伤, 尤其是脑水肿, 可导致颅内高压, 甚至脑疝形成, 严重威胁患者生命^[3]。因此, 对 AIS 进行有效地治疗及干预是临床和基础研究的热点, 控制脑水肿的发生、发展是临床治疗的关键, 但目前尚缺乏理想方法。脑内水分子的跨膜运动和平衡受到水通道蛋白 (aquaporins, AQP_s) 的调控^[4], 近年来国内外研究报道, AQP_s 与 AIS 后脑水肿的发生密切相关, 因此 AQP_s 已成为脑水肿治疗中关注的焦点。本文旨在将 AQP_s 与 AIS 后脑水肿的关系作一综述。

1 AQP_s 结构特征

AQP_s 是广泛分布于细胞膜上, 介导水跨膜转运的一类蛋白家族, 单体大小约 30×10³。Peter 等于 1988 年在红细胞膜上发现首个 AQP_s, 至今已有 13 种蛋白亚型 (AQP0~AQP12) 在哺乳动物体内发现, 且广泛分布于各组织^[4]。AQP_s 依据细

胞内外渗透压调节水分子平衡^[5]。该蛋白家族按功能可分为三大类^[6]: (1) 单纯水分子通透蛋白, 包括 AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6、AQP8; (2) 水、甘油通道蛋白, 包括 AQP3、AQP7、AQP9 和 AQP10; (3) 超级 AQP_s (super-aquaporins), 包括 AQP11、AQP12, 表达在细胞质, 但其作用尚未明确。研究证实 AQP_s 在中枢神经系统广泛表达^[7], 在脑组织中主要的蛋白亚型包括^[6]: (1) AQP4, 主要表达在神经胶质细胞及神经元上; (2) AQP1, 主要分布于脉络丛的上皮细胞; (3) AQP9, 多分布在黑质; 其余仅为零星表达。

AQP_s 具有相似的结构特征, 每个功能单元由 4 个单体组成, 为同源四聚体。AQP_s 单体包括 6 个跨膜区域和 5 个环 (A、B、C、D、E 环)。其中 B、D 环及羧基、氨基末端在胞内, A、C、E 环位于胞外。天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸 (NPA) 组成的序列为 AQP_s 家族成员共有的特征性结构。

2 脑组织中 AQP_s 的功能

AQP1 是 AQP_s 家族中最早的成员, 在脑组织中主要分布于脉络丛上皮细胞的顶膜与 Na⁺-K⁺-三磷酸腺苷 (ATP) 酶共定位; 具有水通道和离子通道双重作用; 介导脑脊液的分泌^[5]。AQP4 是大脑中分布最广泛的水通道蛋白, 主要表达在屏障

* 基金项目: 河南省科技厅基础与前沿技术研究项目 (122300410082)。 作者简介: 彭会珍 (1989—), 在读硕士, 主要从事脑卒中临床治疗与护理。 [△] 通讯作者, E-mail: zhangzx6666@126. com。

(血脑屏障及室管膜-脑脊液屏障)的星形胶质细胞足突上,常与内流性钾离子通道(inward rectifying K^+ channel 4.1, Kir4.1)共存,可能在此组成水-钾离子通道复合体^[8];参与脑内水转运和脑脊液的重吸收、生成及渗透压的调节,发挥维持脑内渗透压及水电解质平衡等功能,与 AIS 后脑水肿发生、发展及消退关系密切^[9]。AQP9 则在 1997 由 Kuriyama 等在分析人类脂肪组织基因序列系统过程中发现,主要分布于星形胶质细胞、内皮细胞及儿茶酚胺能神经元上^[10],参与脑内乳酸与甘油的重吸收,调节水电解质平衡^[5,11]。

3 AIS 后脑水肿分类

脑水肿是大面积缺血性卒中最麻烦甚至威胁生命的并发症,包括细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿^[12],前者是由于受损脑细胞膜转运蛋白功能缺失,导致坏死或缺血细胞内外离子分布失衡,摄水功能异常,水钠潴留(星形胶质细胞是该型脑水肿主要的水肿细胞),常见于脑缺血急性期(<24 h);后者则与血脑屏障的破坏有关,多发生在脑缺血晚期^[13]。临床中,随疾病的进展,细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿多并存,目前尚无可靠预测脑水肿进程的方法。而 AQPs 在脑水肿形成这一病理过程中的作用是当前研究的热点。

4 AQPs 在缺血性脑水肿形成过程中的作用

AQPs 通过可逆性蛋白磷酸化、低氧、渗透压及有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等调节其通透性^[14]。脑缺血后,神经元及胶质细胞内能量迅速耗损,使 K^+ 外流, Na^+ 内流;无糖酵解产生的乳酸增多, CO_2 、 H^+ 等代谢产物堆积;同时细胞内肌浆网和线粒体储存的 Ca^{2+} 进入胞内,导致 Ca^{2+} 超载,造成细胞内酸中毒、高渗透压^[15]。随血脑屏障完整性破坏,毛细血管通透性增加,致使大量等渗液和血浆蛋白自血液进入脑组织细胞外间隙。以上过程造成渗透梯度,可激活具有渗透压感受器功能的 AQPs,使其结构改变、通透性增强。AQP4 介导水流的双向运动,调控脑组织中水的进入或排出,AQP9 则对水、甘油及乳酸盐的通透性增加,可能加剧脑水肿的发生。

4.1 AQPs 促进缺血性脑水肿的形成 研究表明 AQP1 基因缺陷小鼠脑脊液体积减少 20%~30%;抑制 AQP1 表达可能降低脑卒中后颅内高压的风险,有效治疗脑水肿^[16]。Kim 等^[17]发现脑缺血再灌注模型小鼠大脑中 AQP1 在皮质及纹状体内皮细胞上高表达;血管源性脑水肿时,AQP1 在脉络丛血管内皮细胞上高表达,胍丁胺可能通过抑制 AQP1 表达来缓解脑水肿。提示 AQP1 表达增强可能是脑水肿病理损伤的分子机制之一,但目前,国内外针对 AQP1 与 AIS 后脑水肿的研究尚少。

脑缺血后 AQP4 在大脑的极性分布发生改变,梗死区 AQP4 表达明显上调,而远离梗死区正常脑组织 AQP4 表达较低^[16],提示 AQP4 极性分布的重要性。局灶性大脑中动脉缺血 0.5 h 后再灌注模型中,Ribeiro 等^[18]与 Meng 等^[19]研究结果显示:再灌注后约 0.5、48.0 h 为缺血半暗带区星形胶质细胞足突 AQP4 的两个表达高峰。细胞毒性脑水肿研究中,AQP4 基因敲除的局灶性缺血脑卒中动物模型的神经功能改善、脑水肿减轻^[20],Thrane 等^[21]在体外培养星形胶质细胞,结果表明 AQP4 高表达与细胞毒性脑水肿呈正相关。同时研究证实,AQP4 与血脑屏障的功能密切相关^[22]。缺血再灌注后 AQP4 的两个剪接变体 AQP4-m1 和 AQP4-m23 的比例发

生改变:AQP4-m1 比 AQP4-m23 诱导表达得更高,从而破坏了正交排列阵列结构(orthogonal arrays of particles, OAPs)及血脑屏障,诱发脑水肿^[23]。推测 AQP4 可能参与血管源性脑水肿。目前,针灸、孕酮等作为可能有效调节 AQP4 表达,缓解脑水肿的方法已得到关注^[24-25]。国外 Higashida 等^[26]研究表明脑卒中后 AQP9 表达增高与乳酸积聚及脑水肿形成有关。Kiewert 等^[27]认为 AQP9 可能通过同时增加水和甘油转运至脑实质的细胞外基质,促进脑水肿的发展。国内宁文婧等^[28]成功复制局灶性脑缺血大鼠模型后 6 h, AQP9 mRNA 水平逐渐上调,48~72 h 达到高峰,后逐渐下降,表明丁苯酞可能通过降低 AQP9 mRNA 水平,减轻脑水肿,改善脑血流,提示 AQP9 可能参与水的跨膜转运,是形成脑水肿的关键因素。

4.2 AQPs 促进缺血性脑水肿的消除 Papadopoulos 等^[29]制备 AQP4 基因缺失小鼠模型,结果发现,血管源性脑水肿增加。Nag 等^[30]与 Tourdias 等^[31]也认为,AQP4 有利于血管源性脑水肿的清除。国内有研究表明严重缺血缺氧刺激下,脑组织不能合成足量的 AQP4,从而加重脑水肿^[32],与以上观点一致。

4.3 AQPs 与缺血性脑水肿不相关 局灶性脑缺血小鼠模型研究结果显示,AQP9 在脑梗死灶周围皮质,苍白球、杏仁核的星形胶质细胞上免疫标记增强,表达上调,但与脑水肿程度不相关^[18,33],提示 AQP9 不参与局灶性脑缺血后脑水肿形成过程。

5 总结与展望

综上所述,脑水肿时,AQPs 的分布和功能发生相应的变化,AQPs 的变化反过来又影响脑水肿,二者密切相关,AQPs 可能成为临床防治脑水肿的潜在靶点。AQP4 参与缺血早期细胞毒性脑水肿的形成及血管源性脑水肿的消散,提示早期调节 AQP4 表达、活性的药物或有效干预措施可能成为治疗急性缺血性脑水肿的新思路。但目前针对 AQP1、AQP9 与急性缺血性脑水肿的相关研究处于初步阶段,缺血性脑水肿是否是多种 AQPs 共同作用的结果也鲜见报道,AQPs 的表达调控机制有待明确,因此需深入系统地探索 AQPs 在脑缺血再灌注不同时间段的变化规律及作用机制,有望为进一步阐明脑缺血再灌注后脑水肿的病理生理机制提供实验与理论依据,并为临床诊治提供新思路,开辟新途径。

参考文献

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): e28-292.
- [2] Lindsay P, Furie KL, Davis SM, et al. World stroke organization global stroke services guidelines and action plan[J]. Int J Stroke, 2014, 9 Suppl A10: 4-13.
- [3] Lee JH, Cui HS, Shin SK, et al. Effect of propofol post-treatment on blood-brain barrier integrity and cerebral edema after transient cerebral ischemia in rats[J]. Neurochem Res, 2013, 38(11): 2276-2286.
- [4] Day RE, Kitchen P, Owen DS, et al. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(5): 1492-1506.
- [5] Zelenina M. Regulation of brain aquaporins[J]. Neuro-

- science, 2010, 57(4):468-488.
- [6] Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, et al. Aquaporin and brain diseases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1840(5):1554-1565.
 - [7] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(4):265-277.
 - [8] Bataveljic D, Nikolic L, Milosevic M, et al. Changes in the astrocytic aquaporin-4 and inwardly rectifying potassium channel expression in the brain of the amyotrophic lateral sclerosis SOD1(G93A) rat model[J]. *Glia*, 2012, 60(12):1991-2003.
 - [9] 常明秀, 陈丽霞, 陈立杰, 等. 脑水肿时紧密连接蛋白 occludin 及 AQP4 的表达变化[J]. *现代生物医学进展*, 2014(7):1258-1262.
 - [10] Arciénega II, Brunet JF, Bloch J, et al. Cell locations for AQP1, AQP4 and 9 in the non-human primate brain[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(4):1103-1114.
 - [11] Badaut J. Aquaglyceroporin 9 in brain pathologies[J]. *Neuroscience*, 2010, 168(4):1047-1057.
 - [12] Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1222-1238.
 - [13] Iacovetta C, Rudloff E, Kirby R. The role of aquaporin 4 in the brain[J]. *Vet Clin Path*, 2012, 41(1):32-44.
 - [14] Yang M, Gao F, Liu H, et al. Hyperosmotic induction of aquaporin expression in rat astrocytes through a different MAPK pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1):111-119.
 - [15] 黄如训, 苏镇培. 脑卒中[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
 - [16] Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(4):259-277.
 - [17] Kim JH, Lee YW, Park KA, et al. Agmatine attenuates brain edema through reducing the expression of aquaporin-1 after cerebral ischemia[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2010, 30(5):943-949.
 - [18] Ribeiro Mde C, Hirt L, Bogousslavsky J, et al. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(7):1231-1240.
 - [19] Meng S, Qiao M, Lin L, et al. Correspondence of AQP4 expression and hypoxic-ischaemic brain oedema monitored by magnetic resonance imaging in the immature and juvenile rat[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(8):2261-2269.
 - [20] Li M, Ma RN, Li LH, et al. Astragaloside IV reduces cerebral edema post-ischemia/reperfusion correlating the suppression of MMP-9 and AQP4[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1/3):189-195.
 - [21] Thrane AS, Rappold PM, Fujita T, et al. Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca^{2+} signaling events elicited by cerebral edema[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2):846-851.
 - [22] Bonomini F, Rezzani R. Aquaporin and blood brain barrier[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2010, 8(2):92-96.
 - [23] Fukuda AM, Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1):279.
 - [24] Wang X, Zhang J, Yang Y, et al. Progesterone attenuates cerebral edema in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting the expression of matrix metalloproteinase-9 and aquaporin-4 [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1):263-267.
 - [25] Xu H, Zhang Y, Sun H, et al. Effects of acupuncture at GV20 and ST36 on the expression of matrix metalloproteinase 2, aquaporin 4, and aquaporin 9 in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97488.
 - [26] Higashida T, Peng CY, Li J, et al. Hypoxia-Inducible factor-1 alpha contributes to brain edema after stroke by regulating aquaporins and glycerol distribution in brain[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(1):44-51.
 - [27] Kiewert C, Mdzinarishvili A, Hartmann J, et al. Metabolic and transmitter changes in core and penumbra after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Brain Res*, 2010, 1312:101-107.
 - [28] 宁文婧, 杜业亮, 孙乐津. 丁苯酞对脑缺血大鼠 AQP9mRNA 表达的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(4):52-54.
 - [29] Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema[J]. *FASEB J*, 2004, 18(9):1291-1293.
 - [30] Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(2):197-217.
 - [31] Tourdias T, Mori N, Dragonu I, et al. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:143.
 - [32] 贾佳, 余加林, 孙善全. 新生大鼠持续缺氧条件下水通道蛋白 4 与脑水肿的关系[J]. *重庆医学*, 2012, 41(28):2959-2961, 2963.
 - [33] Badaut J, Hirt L, Granziera C, et al. Astrocyte-specific expression of aquaporin-9 in mouse brain is increased after transient focal cerebral ischemia[J]. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 2001, 21(5):477-482.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-08-06)