

酸敏感离子通道功能及其对癫痫的影响

曹晴晴 王学峰

【摘要】 酸敏感离子通道是近年来发现的氢离子门控性钠离子通道,目前共计发现 4 个基因编码的 6 种亚型,均于细胞外 pH 值降低时开放。酸敏感离子通道在炎症、脑缺血、疼痛等病理过程中起重要作用,癫痫发作时细胞外 pH 值明显降低,使酸敏感离子通道开放;而该通道在终止癫痫发作过程中亦发挥重要作用。目前已发现酸敏感离子通道特异性抑制剂,并可能成为药物研制之新靶点。

【关键词】 离子通道; 癫痫; 综述

Function of acid-sensing ion channels and its influence in the development of epilepsy

CAO Qing-qing¹, WANG Xue-feng²

¹Department of Neurology, the People's Hospital of Bishan District, Chongqing 402760, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: WANG Xue-feng (Email: xfyp@163.com)

【Abstract】 Acid-sensing ion channels (ASICs) are H⁺-gated, Na⁺-permeable channels formed by six different subunits which are coded by four genes. These channels open when the extracellular pH decreases. Studies show that ASICs play an important role in the pathological process of inflammation, ischemia, pain and etc. Extracellular pH decreases obviously in the process of epilepsy, resulting in the open of ASICs. However, recent studies have indicated that ASICs may also play a significant role in the termination of epilepsy. So far, the homo- or heteromeric association of six subunits and their specific inhibitors have been found, and they may be novel targets for the development of new drugs.

【Key words】 Ion channels; Epilepsy; Review

稳定的细胞外酸碱环境对维持细胞正常功能具有重要作用^[1]。生理条件下,机体通过各种氢离子转运机制使细胞内外 pH 值稳定于 7.30~7.00;而在一些病理条件下,如炎症、缺血、癫痫发作等,细胞外 pH 值明显下降,即酸中毒。细胞外酸碱环境改变对神经元生理功能有明显影响,在某些病理条件下甚至可以造成神经元损伤^[1-2]。既往研究对感受神经元胞外酸碱环境改变的成分及与之相关的信号转导通路并不十分清楚;近年发现的一种由细胞外 pH 值降低激活、与其他信号完全不同的新的阳离子通道,即酸敏感离子通道(ASICs)极大地改变了氢离子门控信号的研究现状,为神经系统疾病的研究提供了新的思路^[3-5]。

一、酸敏感离子通道

酸敏感离子通道家族是退化蛋白/上皮钠离子通道(ENaC)超家族分支之一,是一种由不同亚基同聚体或异聚体构成的氢离子门控性钠离子通道^[3]。自 10 余年前首次发现并克隆获得其亚基以来^[4],迄今为止已发现 4 个基因编码的 6 种亚型,分别为 ASIC1a^[5]、ASIC1b^[6]、ASIC2a^[4]、ASIC2b^[7]、ASIC3^[8-9]、ASIC4^[10]。这些离子通道在细胞外氢离子水平升高时开放,钠离子内流,导致细胞去极化。同时,此类离子通道对阿米洛利敏感且可被其非特异性抑制^[9,11],而各亚型的离子通道又有其特异性的抑制剂^[12-13]。

1. 结构 功能性酸敏感离子通道由 4 个相同或不同的亚基组成,每个亚基均由 500 余个氨基酸构成,包含 2 个跨膜区域(TM I 和 TM II)、1 个富含半胱氨酸的胞外环,以及细胞内的氨基末端(N 末端)和羧基末端(C 末端),其中 2 个跨膜区域由胞外环连接^[14]。有研究发现,在酸敏感离子通道结构中

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.005

作者单位:402760 重庆市璧山区人民医院神经内科(曹晴晴);
400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科(王学峰)

通讯作者:王学峰(Email:xfyp@163.com)

有 3 个高度保守区域对其功能有重要作用,其中 TM II 区对离子通道的形成起重要作用^[15]。TM II 胞外区存在富含半胱氨酸的保守序列,对维持离子通道基本功能起重要作用,其中接近 TM II 胞外区的位点 Gly430 突变可以导致离子通道持续开放,表明该区域与离子通道之门控通透性有关^[15-16];TM I 区有由 9 个氨基酸构成的高度保守片段,影响离子通道开放率、离子渗透和对钠离子的选择^[17]。但是一些基于化学计量学的研究提示,功能性酸敏感离子通道可能由 4~9 个亚基组成^[18-19]。近年来,不同酸敏感离子通道之间的差异颇受关注,因为它们之间的细微差异可使不同亚型具有不同功能。

2. 分布范围 酸敏感离子通道广泛分布于神经系统,但并非呈特异性,机体其他系统也有表达,如心脏、肌肉、消化系统、骨骼系统等^[20-21]。既往研究显示,酸敏感离子通道在哺乳动物大脑表达丰富,而在神经胶质细胞中无表达;但近年的研究表明,ASIC3 在神经胶质细胞中也有表达^[22]。酸敏感离子通道几乎存在于周围神经系统的所有感觉神经节,而且在不同组织器官中通过自主神经调节而发挥作用^[23-24];其在人类背根神经节(DRG)和叉神经节表达丰富,同时在动物大脑皮质、小脑、海马、杏仁核和嗅球等部位亦有表达^[24-26]。酸敏感离子通道不同亚基的分布存在组织特异性,如 ASIC1a 在中枢和周围神经系统均有表达,但其剪接变异体 ASIC1b 特异性表达于背根神经节^[11,27];ASIC2a 和 ASIC2b 同时存在于大脑和背根神经节^[4];ASIC3 可同时表达于背根神经节和大脑皮质,其高表达区域集中在脑干、丘脑和视交叉上核(SCN)等^[25-26];ASIC4 是新发现的家族成员,主要表达于大脑皮质、背根神经节、脊髓和内耳^[10]。人类和大鼠酸敏感离子通道具有高度同源性,推测二者可能作用相同,如参与某些重要的生理病理过程^[28]。

3. 电生理学特性 当 ASIC1a 同聚体胞外 pH 值降至 7.00 时即可介导快速的短暂性内向电流,pH 值为 6.20 时,其对离子的通透性依次是钠离子、钙离子、钾离子^[9],然而也有研究显示此时的 pH 值为 6.80^[24]。当胞外 pH 值为 6.80 时^[24],ASIC1b(即 ASIC1a 剪接变异体)特异性表达于感觉神经元,其同聚体胞外 pH 值降低(中位 pH 值为 5.90)可介导一种微弱的短暂性电流^[6]。与 ASIC1a 不同,ASIC1b 不能通过钙离子通道。ASIC2a 同聚体对胞外氢离子敏感性较低,pH 值达 4.40 时其快速失活电流在大

脑与脊髓之间存在显著差异^[7]。ASIC2b 为 ASIC2a 之剪接变异体,在中枢和周围神经系统广泛表达,但目前尚未发现其功能性同聚体;ASIC2b 作为亚基组成酸敏感离子通道异聚体,能够改变离子通道特性并形成特异性电流^[10]。ASIC3 同聚体能够介导两种电流成分,即快速失活电流和随后产生的稳态电流^[8],ASIC3 是所有酸敏感离子通道家族中对胞外酸碱环境变化最敏感的亚基,其 pH 值仅为 6.70^[23];而 ASIC4 高表达于腺垂体,目前尚未发现其功能性同聚体^[10,29]。虽然酸敏感离子通道在神经元中的确切成分尚未完全阐明,但确实存在酸敏感离子通道异聚体通道^[27-28,30-31],在中等大小的背根神经节神经元中可记录到 ASIC1、ASIC2 和 ASIC3 电流,缺失其中任何一个亚基,酸敏感引起的电流均不会消失,提示大鼠背根神经节神经元存在酸敏感离子通道异聚体通道^[24]。目前已经发现 ASIC1a/ASIC2a、ASIC2a/ASIC3、ASIC2a/ASIC2b、ASIC3/ASIC2b 和 ASIC1a/ASIC3 共 5 种异聚体通道^[29,32],其中 ASIC1a/ASIC2a 通道已被证实表达于大脑皮质,而 ASIC2a/ASIC3 通道则可以同时表达于大脑皮质和背根神经节^[29,33];这些酸敏感离子通道异聚体表现出与其同聚体不同的电流特性,以及对酸碱环境敏感性和离子选择性。

二、酸敏感离子通道功能研究

近年来,随着酸敏感离子通道亚基特异性抑制剂和基因敲除技术的发展,结合电生理学和行为学等方法,对酸敏感离子通道功能有了初步了解,诸如酸敏感离子通道参与突触可塑性、学习和记忆过程,以及机械性感受、疼痛或癫痫和缺血性脑损伤等病理过程。

1. 在中枢神经系统中的功能研究 中枢神经系统酸敏感离子通道的研究集中于 ASIC1a。脑缺血时,由于无氧酵解导致脑组织乳酸堆积、ATP 水解释放的氢离子使 pH 值降至 6.50,甚至更低^[34-35],酸中毒加重缺血性脑损伤^[2,36-37]。由于 ASIC1a 广泛表达于脑组织,因胞外 pH 值降低而激活,诱导钙离子内流,在缺血性脑损伤过程中起重要作用,此病理过程已经一系列研究所证实^[27,38-40]。经体外培养的大鼠大脑皮质神经元在酸性环境下可激活酸敏感离子通道,其导致的谷氨酸受体依赖性钙离子通道神经元损伤可被 ASIC1a 特异性和非特异性抑制剂或敲除 ASIC1a 基因所阻断^[27];此外,经侧脑室注射 ASIC1a 抑制剂能够缩小大鼠的梗死灶面积^[27,40]。

对 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体激活和钙离子蓄积在缺血性脑损伤中作用的进一步研究发现,无论分别阻断 NMDA 受体和 ASIC1a 或同时阻断二者均可发挥神经保护作用,而且 ASIC1a 可以延长 NMDA 受体之作用时间窗^[40],提示其可能成为缺血性脑损伤的新的治疗靶点。对敲除 *ASIC1a* 基因所致长时程增强(LTP)损害和空间记忆力损害小鼠观察显示,*ASIC1a* 基因具有调节突触可塑性作用,从而改善小鼠学习和记忆功能^[31];但对其空间记忆力无明显影响,可能与该基因在海马锥体神经元表达较低有关^[41]。相反,ASIC1a 在小脑皮质分子层表达丰富,可在小脑浦肯野细胞层检测到较大的氢离子门控性电流^[41-42],敲除 *ASIC1a* 基因则使小脑依赖性学习能力下降^[31]。ASIC1a 主要表达于杏仁核,与恐惧相关行为有关^[43-44],敲除 *ASIC1a* 基因小鼠恐惧行为减少,过表达 ASIC1a 则恐惧行为增加^[44]。目前关于 ASIC1a 功能相关机制的研究尚较少。

2. 在周围神经系统中的功能研究 由于酸敏感离子通道对周围神经系统的功能特性,其亚基成为新的氢离子门控性伤害性感受器,例如在炎症、感染、缺血性病变、出血性病变或运动时,周围组织 pH 值均降至 7.00 以下^[45-46]。由酸中毒激活伤害性感受器引起的疼痛可以被酸敏感离子通道抑制剂阿米洛利减弱^[47-48]。由于各亚基感受酸碱环境变化的能力不同,因此感受有害刺激的强度亦不尽一致^[24]。有些炎症因子,例如神经生长因子(NGF)、5-羟色胺(5-HT)、白细胞介素-1(IL-1)和脑源性神经营养因子(BDNF)均可激活酸敏感离子通道的转录,可能与增强这些介质的疼痛效应有关^[49-51]。目前,基因敲除技术更多应用于 ASIC3 的研究。有动物实验结果表明,*ASIC3* 基因缺失可减弱动物对酸性疼痛的反应^[14,52]。例如,对 *ASIC3* 基因敲除动物的皮肤神经纤维予 pH 值为 5.00 的刺激时,其 C 类机械性热敏感纤维产生的刺激反应减弱^[14];持续肌肉注射酸性溶液,野生型动物可产生持续机械性痛觉过敏,而敲除 *ASIC3* 基因者无反应,若注射前以阿米洛利预处理则能够减弱疼痛反应^[52],表明敲除或阻断 *ASIC3* 基因能够减弱动物对酸性刺激的反应。但也有研究显示,与正常对照组相比,*ASIC3* 基因敲除大鼠对腹膜注射酸性溶液的反应更强烈,而对疼痛和热刺激反应相同^[30]。对过表达 ASIC3 显性负效应体(dominant-negative ASIC3)的转基因小鼠进行观察显示,与正常对照组相比,实验组小鼠对热刺激的

反应无变化,但对肌肉注射酸性溶液引起的疼痛反应更为强烈^[52-53]。虽然,表达于背根神经节的 ASIC1a 对酸性环境的敏感性与 ASIC3 相似,但 *ASIC1a* 基因敲除小鼠对酸性疼痛反应和机械性痛觉过敏反应与野生型小鼠并无差异^[52,54]。

3. 酸敏感离子通道激活与癫痫 神经元高度兴奋和癫痫发作时,中枢神经系统 pH 值显著降低,提示酸敏感离子通道激活可能在癫痫的发生与发展中起重要作用。对癫痫神经元模型的观察显示,以阿米洛利阻断酸敏感离子通道或 Psalmotoxin1 (PcTX1)特异性阻断 ASIC1a,可以抑制神经元点燃和持续细胞膜去极化;持续灌注阿米洛利或 PcTX1,可以降低海马区高频电刺激或无镁离子细胞液诱发的癫痫样电活动幅度和频率^[55]。在体实验的电生理学研究表明,侧脑室注射 PcTX1 能够降低海人酸致痫模型鼠之发作程度和易感性^[55],与 *ASIC1a* 基因敲除小鼠相似,后者脑电图亦可见癫痫发作潜伏期明显缩短、发作时间延长,ASIC1a 的这种功能可能与中间神经元的作用相关^[56]。对氯化锂-匹罗卡品癫痫持续状态(SE)动物模型的观察发现,ASIC2b 在海马各区的 mRNA 表达水平明显降低,而 ASIC1a mRNA 水平仅在 CA1 和 CA2 区下降^[57]。由此可见,酸敏感离子通道的激活可能在癫痫的发生与发展中起重要作用。

三、酸敏感离子通道抑制剂及其可能治疗作用

1. PcTX1 是一种由 3 个二硫键连接 40 个氨基酸构成、能够特异性抑制 ASIC1a 的多肽^[13,58]。可在极低浓度下(中位浓度 < 1 nmol/L)特异性抑制 ASIC1a 电流且对其他亚基无影响^[58],而且在有效浓度范围内对电压门控性钠、钾、钙离子通道及其他配体门控离子通道均无影响^[27]。与阿米洛利直接阻断酸敏感离子通道不同,PcTX1 作为门控调节器,可通过改变离子通道对氢离子的亲和性而降低其失活阈值,这种改变呈钙离子依赖性^[59]。提示在中枢神经系统疾病的发病过程中,如脑缺血时,细胞外钙离子明显降低,PcTX1 可以增强 ASIC1a 的抑制作用^[60-61]。放射性同位素标记研究发现,PcTX1 结合位点位于富含半胱氨酸的胞外区 I 和 II,但 TM I 和膜前区 II 的非结合位点对 PcTX1 抑制 ASIC1a 也起重要作用^[62],PcTX1 能够显著缩小大鼠梗死灶面积^[40]、抑制癫痫发作和癫痫发作引起的神经元损伤^[56],表明 PcTX1 在多种神经系统疾病中起神经保护作用。然而,PcTX1 的结构特点可能限制了其成

为治疗药物的可能,其化学结构中的 3 个二硫键增加大量合成和长期稳定保存的困难;同时相对分子质量高达 5×10^3 使其很难透过血-脑屏障,因此常规注射难以发挥治疗作用。因此,研制相对分子质量更小、能够通过血-脑屏障和特异性抑制 ASIC1a 的多肽,成为目前亟待解决的问题。值得注意的是:鉴于 ASIC1a 在学习和记忆功能中的重要作用,长时程阻断 ASIC1a 可能导致患者行为学改变。

2. APETx2 是由 42 个氨基酸构成的多肽,为 ASIC3 的特异性抑制剂^[12],可抑制 ASIC3 短暂性快速失活电流,而对稳态电流不敏感。APETx2 在抑制 ASIC3 同聚体通道的同时,还可抑制 ASIC3 异聚体通道,而异聚体 ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a 和 ASIC3/ASIC2a 通道对 APETx2 均不敏感。有研究表明,APETx2 抑制大鼠 ASIC3 短暂性快速失活电流的浓度为 63 nmol/L,而人类为 175 nmol/L^[12]。与 PcTX1 相似,APETx2 也是由 3 个二硫键连接而成,目前尚未发现与 PcTX1 的同源序列^[12],对 APETx2 的作用方式仍不清楚。由于在许多疼痛过程中均有 ASIC3 激活,APETx2 可能为疼痛治疗提供了新的研究方向,因其对 ASIC3 稳态电流抑制作用较差,可能对慢性疼痛治疗效果欠佳。目前仍不清楚 APETx2 是否对炎症引起的酸敏感离子通道表达上调起抑制作用,若不能有效抑制炎症引起的酸敏感离子通道表达上调,APETx2 对炎症性疼痛的疗效则不如非甾体抗炎药(NSAID)。

综上所述,酸敏感离子通道在中枢神经系统生理过程(如学习、记忆)和多种病理过程(如脑缺血、癫痫、疼痛等)中起重要作用,对其功能的进一步研究和明确其作用机制是目前的重要研究课题。其各种亚基在神经系统疾病中的作用不尽一致,不同亚基特异性抑制剂的发现为其功能研究提供了新的方法,明确不同抑制剂的作用方式和发现其他亚基特异性抑制剂将成为研究方向。同时,解决抑制剂的可能不良反应、研制新型治疗药物是酸敏感离子通道今后研究的重要目标。

参 考 文 献

- [1] Chesler M. The regulation and modulation of pH in the nervous system. *Prog Neurobiol*, 1990, 34:401-427.
- [2] Siesjo BK. Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem Pathol*, 1998, 9:31-88.
- [3] Waldmann R, Lazdunski M. H(+)-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. *Curr Opin Neurobiol*, 1998, 8:418-424.
- [4] Price MP, Snyder PM, Welsh MJ. Cloning and expression of a novel human brain Na⁺ channel. *J Biol Chem*, 1996, 271:7879-7882.
- [5] Waldmann R, Bassilana F, de Weille J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem*, 1997, 272:20975-20978.
- [6] Chen CC, England S, Akopian AN, Wood JN. A sensory neuron-specific, proton-gated ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:10240-10245.
- [7] Lingueglia E, de Weille JR, Bassilana F, Heurteaux C, Sakai H, Waldmann R, Lazdunski M. A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. *J Biol Chem*, 1997, 272:29778-29783.
- [8] de Weille JR, Bassilana F, Lazdunski M, Waldmann R. Identification, functional expression and chromosomal localisation of a sustained human proton-gated cation channel. *FEBS Lett*, 1998, 433:257-260.
- [9] Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 1997, 386:173-177.
- [10] Grunder S, Geissler HS, Bassler EL, Ruppertsberg JP. A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *Neuroreport*, 2000, 11:1607-1611.
- [11] Alvarez de la Rosa D, Canessa CM, Fyfe GK, Zhang P. Structure and regulation of amiloride-sensitive sodium channels. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62:573-594.
- [12] Diochot S, Baron A, Rash LD, Deval E, Escoubas P, Scarzello S, Salinas M, Lazdunski M. A new sea anemone peptide, APETx2, inhibits ASIC3, a major acid-sensitive channel in sensory neurons. *EMBO J*, 2004, 23:1516-1525.
- [13] Escoubas P, Bernard C, Lambeau G, Lazdunski M, Darbon H. Recombinant production and solution structure of PcTx1, the specific peptide inhibitor of ASIC1a proton-gated cation channels. *Protein Sci*, 2003, 12:1332-1343.
- [14] Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci*, 2006, 29:578-586.
- [15] Bianchi L, Driscoll M. Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. *Neuron*, 2002, 34:337-340.
- [16] Kawasaki K, Traynelis SF, Dingledine R. Different responses of CA1 and CA3 regions to hypoxia in rat hippocampal slice. *J Neurophysiol*, 1990, 63:385-394.
- [17] Coscoy S, de Weille JR, Lingueglia E, Lazdunski M. The pre-transmembrane 1 domain of acid-sensing ion channels participates in the ion pore. *J Biol Chem*, 1999, 274:10129-10132.
- [18] Eskandari S, Snyder PM, Kreman M, Zampighi GA, Welsh MJ, Wright EM. Number of subunits comprising the epithelial sodium channel. *J Biol Chem*, 1999, 274:27281-27286.
- [19] Firsov D, Gautschi I, Merillat AM, Rossier BC, Schild L. The heterotetrameric architecture of the epithelial sodium channel (ENaC). *EMBO J*, 1998, 17:344-352.
- [20] Sakai H, Lingueglia E, Champigny G, Mattei MG, Lazdunski M. Cloning and functional expression of a novel degenerin-like Na⁺ channel gene in mammals. *J Physiol*, 1999, 519 Pt 2:323-333.
- [21] Schaefer L, Sakai H, Mattei M, Lazdunski M, Lingueglia E. Molecular cloning, functional expression and chromosomal localization of an amiloride-sensitive Na(+) channel from human small intestine. *FEBS Lett*, 2000, 471(2/3):205-210.
- [22] Huang C, Hu ZL, Wu WN, Yu DF, Xiong QJ, Song JR, Shu Q, Fu H, Wang F, Chen JG. Existence and distinction of acid-evoked currents in rat astrocytes. *Glia*, 2010, 58:1415-1424.

- [23] Sutherland SP, Benson CJ, Adelman JP, McCleskey EW. Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 711-716.
- [24] Benson CJ, Xie J, Wemmie JA, Price MP, Henss JM, Welsh MJ, Snyder PM. Heteromultimers of DEG/ENaC subunits form H⁺-gated channels in mouse sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:2338-2343.
- [25] Zhang M, Gong N, Lu YG, Jia NL, Xu TL, Chen L. Functional characterization of acid-sensing ion channels in cultured neurons of rat inferior colliculus. *Neuroscience*, 2008, 154:461-472.
- [26] Meng QY, Wang W, Chen XN, Xu TL, Zhou JN. Distribution of acid-sensing ion channel 3 in the rat hypothalamus. *Neuroscience*, 2009, 159:1126-1134.
- [27] Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, Minami M, Hey J, Wei WL, MacDonald JF, Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ, Simon RP. Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell*, 2004, 118:687-698.
- [28] Askwith CC, Wemmie JA, Price MP, Rokhlina T, Welsh MJ. Acid-sensing ion channel 2 (ASIC2) modulates ASIC1 H⁺-activated currents in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2004, 279:18296-18305.
- [29] Babinski K, Catarsi S, Biagini G, Séguéla P. Mammalian ASIC2a and ASIC3 subunits co-assemble into heteromeric proton-gated channels sensitive to Gd³⁺. *J Biol Chem*, 2000, 275:28519-28525.
- [30] Price MP, McIlwrath SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr DE, Sluka KA, Brennan TJ, Lewin GR, Welsh MJ. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron*, 2001, 32:1071-1083.
- [31] Wemmie JA, Chen J, Askwith CC, Hruska-Hageman AM, Price MP, Nolan BC, Yoder PG, Lamani E, Hoshi T, Freeman JH Jr, Welsh MJ. The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron*, 2002, 34:463-477.
- [32] Sherwood TW, Lee KG, Gormley MG, Askwith CC. Heteromeric acid-sensing ion channels (ASICs) composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death. *J Neurosci*, 2011, 31:9723-9734.
- [33] Smith ES, Zhang X, Cadiou H, McNaughton PA. Proton binding sites involved in the activation of acid-sensing ion channel ASIC2a. *Neurosci Lett*, 2007, 426:12-17.
- [34] Rehncrona S, Rosén I, Smith ML. Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiologic and metabolic variables. *Exp Neurol*, 1985, 87:458-473.
- [35] Nedergaard M, Kraig RP, Tanabe J, Pulsinelli WA. Dynamics of interstitial and intracellular pH in evolving brain infarct. *Am J Physiol*, 1991, 260(3 Pt 2):R581-588.
- [36] Siesjö BK, Katsura K, Møllergård P, Ekholm A, Lundgren J, Smith ML. Acidosis-related brain damage. *Prog Brain Res*, 1993, 96:23-48.
- [37] Siesjö BK, Katsura K, Kristián T. Acidosis-related damage. *Adv Neurol*, 1996, 71:209-233.
- [38] Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, Abboud FM, Welsh MJ. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 101:6752-6757.
- [39] Gao J, Duan B, Wang DG, Deng XH, Zhang GY, Xu L, Xu TL. Coupling between NMDA receptor and acid-sensing ion channel contributes to ischemic neuronal death. *Neuron*, 2005, 48:635-646.
- [40] Pignataro G, Simon RP, Xiong ZG. Prolonged activation of ASIC1a and the time window for neuroprotection in cerebral ischemia. *Brain*, 2007, 130(Pt 1):151-158.
- [41] Wemmie JA, Askwith CC, Lamani E, Cassell MD, Freeman JH Jr, Welsh MJ. Acid-sensing ion channel 1 is localized in brain regions with high synaptic density and contributes to fear conditioning. *J Neurosci*, 2003, 23:5496-5502.
- [42] Allen NJ, Attwell D. Modulation of ASIC channels in rat cerebellar Purkinje neurons by ischaemia-related signals. *J Physiol*, 2002, 543(Pt 2):521-529.
- [43] Olson TH, Riedl MS, Vulchanova L, Ortiz-Gonzalez XR, Elde R. An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. *Neuroreport*, 1998, 9:1109-1113.
- [44] Wemmie JA, Coryell MW, Askwith CC, Lamani E, Leonard AS, Sigmund CD, Welsh MJ. Overexpression of acid-sensing ion channel 1a in transgenic mice increases acquired fear-related behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:3621-3626.
- [45] Hood VL, Schubert C, Keller U, Müller S. Effect of systemic pH on pHi and lactic acid generation in exhaustive forearm exercise. *Am J Physiol*, 1998, 255(3 Pt 2):F479-485.
- [46] Issberner U, Reeh PW, Steen KH. Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett*, 1996, 208:191-194.
- [47] Steen KH, Reeh PW. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. *Neurosci Lett*, 1993, 154(1/2):113-116.
- [48] Jones NG, Slater R, Cadiou H, McNaughton P, McMahon SB. Acid-induced pain and its modulation in humans. *J Neurosci*, 2004, 24:10974-10979.
- [49] Mamet J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels. *J Neurosci*, 2002, 22: 10662-10670.
- [50] Voilley N, de Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci*, 2001, 21:8026-8033.
- [51] McIlwrath SL, Hu J, Anirudhan G, Shin JB, Lewin GR. The sensory mechanotransduction ion channel ASIC2 (acid sensitive ion channel 2) is regulated by neurotrophin availability. *Neuroscience*, 2005, 131:499-511.
- [52] Sluka KA, Price MP, Breese NM, Stucky CL, Wemmie JA, Welsh MJ. Chronic hyperalgesia induced by repeated acid injections in muscle is abolished by the loss of ASIC3, but not ASIC1. *Pain*, 2003, 106:229-239.
- [53] Mogil JS, Breese NM, Witty MF, Ritchie J, Rainville ML, Ase A, Abbadi N, Stucky CL, Séguéla P. Transgenic expression of a dominant-negative ASIC3 subunit leads to increased sensitivity to mechanical and inflammatory stimuli. *J Neurosci*, 2005, 25: 9893-9901.
- [54] Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Martinez-Salgado C, Wemmie JA, Brennan TJ, Symonds E, Omari T, Lewin GR, Welsh MJ, Blackshaw LA. The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenterology*, 2004, 127:1739-1747.
- [55] Xiong ZG, Pignataro G, Li M, Chang SY, Simon RP. Acid-sensing ion channels (ASICs) as pharmacological targets for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8:25-32.
- [56] Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, Severson MA, Howard MA 3rd, Welsh MJ, Wemmie JA. Seizure termination by

- acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci*, 2008, 11:816-822.
- [57] Biagini G, Babinski K, Avoli M, Marcinkiewicz M, Seguela P. Regional and subunit-specific downregulation of acid-sensing ion channels in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2001, 8:45-58.
- [58] Escoubas P, De Weille JR, Lecoq A, Diochot S, Waldmann R, Champigny G, Moinier D, Ménez A, Lazdunski M. Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺ channels. *J Biol Chem*, 2000, 275:25116-25121.
- [59] Chen X, Kalbacher H, Gründer S. The tarantula toxin psalmotoxin 1 inhibits acid-sensing ion channel (ASIC) 1a by increasing its apparent H⁺ affinity. *J Gen Physiol*, 2005, 126:71-79.
- [60] Ekholm A, Kristián T, Siesjö BK. Influence of hyperglycemia and of hypercapnia on cellular calcium transients during reversible brain ischemia. *Exp Brain Res*, 1995, 104:462-466.
- [61] Hansen AJ, Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. *Acta Physiol Scand*, 1981, 113:437-445.
- [62] Salinas M, Rash LD, Baron A, Lambeau G, Escoubas P, Lazdunski M. The receptor site of the spider toxin PcTx1 on the proton-gated cation channel ASIC1a. *J Physiol*, 2006, 570(Pt 2): 339-354.

(收稿日期:2014-10-27)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 电压门控性钠离子通道
voltage-gated sodium channel(VGSC)
- 动态脑电图 ambulatory electroencephalogram(AEEG)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 儿童失神癫痫 childhood absence epilepsy(CAE)
- 二甲基亚砜 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4', 6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 放射免疫沉淀试验 radioimmunoprecipitation assay(RIPA)
- 非氨酯 felbamate(FBM)
- 非翻译区 untranslated region(UTR)
- 非惊厥性癫痫持续状态
non-convulsive status epilepticus(NCSE)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- Brodmann分区 Brodmann's area(BA)
- 缝隙连接 gap junctions(GJ)
- 缝隙连接蛋白 connexin(Cx)
- 复杂部分性癫痫持续状态
complex partial status epilepticus(CPSE)
- 复杂部分性发作 complex partial seizures(CPS)
- 改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II
calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II)
- 高效液相色谱-电化学法
high pressure liquid chromatograph-electrochemical
detection method(HPLC-ECD)
- 骨髓间充质干细胞
bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)
- 国际标准化比值 international normalized ratio(INR)
- 国际标准随机对照临床试验注册库
International Standard Randomized Controlled Trial Number
(ISRCTN)
- 国际癫痫病友会 International Bureau for Epilepsy(IBE)
- 国际癫痫局 International Bureau for Epilepsy(IBE)
- 国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy(ILAE)
- 海马硬化 hippocampal sclerosis(HS)
- 海马硬化性内侧颞叶癫痫
mesial temporal lobe epilepsy-hippocampal sclerosis
(mTLE-HS)
- 海人酸 kainic acid(KA)
- 含激酶插入区受体
kinase insert domain containing receptor(KDR)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
- 回波时间 echo time(TE)
- 肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维
myoclonus epilepsy with ragged-red-fiber(MERRF)
- 基质辅助激光解吸离子化
matrix-assisted laser desorption ionization(MALDI)
- 加巴喷丁 gabapentin(GBP)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
Montreal Neurological Institute(MNI)
- 甲基化 CpG 结合蛋白 2
methyl CpG-binding protein 2(MeCP2)
- 甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- E1A 结合蛋白 P300 E1A-binding protein P300(EP300)
- 结核菌素纯蛋白衍生物
purified protein derivative of tuberculin(PPD)
- 结节性硬化症 tuberous sclerosis complex(TSC)
- 进行性肌阵挛性癫痫 progressive myoclonic epilepsy(PME)
- 惊厥性癫痫持续状态 convulsive status epilepticus(CSE)