

缝隙连接与运动障碍性疾病研究进展

王海雷 陈先文 夏元亮

【摘要】 缝隙连接是细胞间信号转导的重要方式。缝隙连接及其所组成的蛋白结构和(或)功能改变与多种疾病相关。运动障碍性疾病作为中枢神经系统的常见疾病,与缝隙连接有一定的关联性,其已成为国内外研究中枢神经系统疾病发病与治疗机制的关键因素。本文就缝隙连接及其与运动障碍性疾病的相关性进行概述。

【关键词】 缝隙接合部; 连接蛋白类; 运动障碍; 综述

Research progress of relationship between gap junctions and movement disorders

WANG Hai-lei¹, CHEN Xian-wen², XIA Yuan-liang¹

¹Department of Neurology, Fuyang Tumor Hospital of Anhui Province, Fuyang 236000, Anhui, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: WANG Hai-lei (Email: 527336814@qq.com)

【Abstract】 Gap junctions (GJ) is an important way to transmit signals among body cells. Studies have confirmed that changes on structure and composition of gap junction proteins are associated with many kinds of diseases. Movement disorders is a common disease of the central nervous system (CNS), which has a certain degree of correlation with GJ, and it has become a key factor in the domestic and foreign research of pathogenesis and treatment mechanism of central nervous system diseases. This paper reviews GJ and its relationship with movement disorders.

【Key words】 Gap junctions; Connexins; Movement disorders; Review

This study was supported by Scientific and Technical Plan Project of Anhui Province, China (No. 10021303036).

缝隙连接(GJ)是细胞间信号转导的重要方式,广泛存在于人体实质性脏器中,如中枢神经系统、心脏、肝脏、肾脏、皮肤、肌肉等组织。现已证实,缝隙连接及其所组成的蛋白结构和(或)功能改变与多种疾病的发病机制相关,其在中枢神经系统疾病,如运动障碍性疾病中的作用成为目前的研究热点。本文拟就缝隙连接及其与运动障碍性疾病的相关性进行概述。

一、缝隙连接的结构及分布特点

缝隙连接是由相邻细胞胞膜上的两个相同或不同连接子(亦称半通道)以非共价键对接而形成

的亲水通道。连接子是由6种相同或不同亚单位缝隙连接蛋白(Cx)环绕排列而成的六聚体,其外形如棒状,直径为6~7 nm^[1]。缝隙连接蛋白则由多位成员组成,为一保守大家族,目前已发现20余种,至少被13个基因编码,相对分子质量为(26~56)×10³,不同种类的缝隙连接蛋白以其相对分子质量命名,如相对分子质量为36×10³的蛋白命名为Cx36^[2]。缝隙连接蛋白结构复杂,由4个跨膜亲水片段、2个胞外环和1个胞质环组成^[3]。单一缝隙连接蛋白组成的连接子称为同聚体连接子,同聚体连接子再次组成同型缝隙连接,不同类型缝隙连接对物质通透性可能有不同的选择性,从而表现出不同功能。缝隙连接直径约为1.50 nm,允许相对分子质量<1×10³的离子或小分子通过,如无机离子、氨基酸、葡萄糖等^[4]。相邻细胞之间通过缝隙连接进行信息、能量和物质交换、耦联^[5],具有传导迅速、阻抗低、延搁时间短的特点。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.12.011

基金项目:安徽省科技计划项目(项目编号:10021303036)

作者单位:236000 安徽省阜阳市肿瘤医院神经内科(王海雷,夏元亮);230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科(陈先文)

通讯作者:王海雷(Email:527336814@qq.com)

神经是首批被发现存在缝隙连接的组织。利用缝隙连接蛋白特异性抗体进行的免疫组织化学染色显示,脑组织中存在丰富的缝隙连接,如大脑皮质、小脑、丘脑、海马、下橄榄核、蓝斑、前庭神经核和基底节神经核^[6];不同脑区表达由不同缝隙连接蛋白组成的缝隙连接,与大脑皮质、海马神经元表达单一Cx36不同,基底节可表达多种缝隙连接蛋白如Cx31、Cx32、Cx36和Cx47^[7-8]。不同细胞类型之间亦存在不同缝隙连接蛋白,星形胶质细胞之间的缝隙连接主要由Cx43和Cx30组成、少突胶质细胞由Cx32构成、神经元由Cx36构成^[7-8]。缝隙连接蛋白这种区域与细胞类型的差异性,可能与不同脑区和不同细胞类型功能需求密切相关^[7-8]。

二、缝隙连接的功能

缝隙连接的功能可受多种因素影响,如细胞内pH值、钙离子浓度、缝隙连接蛋白磷酸化状态、跨通道电压,以及一些神经体液因子。细胞内pH值降低、钙离子浓度升高均可导致缝隙连接功能减弱甚至关闭,以及细胞间失耦联。缝隙连接蛋白磷酸化状态对其功能亦有较大影响,多种蛋白激酶可对缝隙连接蛋白进行磷酸化修饰,因此,环境因素可通过信号转导机制影响缝隙连接数量和功能。评价缝隙连接功能的方法主要有膜片钳技术和低分子染料通透试验。

缝隙连接在维持细胞内环境稳定、控制细胞生长繁殖、神经元电活动和免疫应答等生物学过程中发挥作用。例如,缝隙连接可减少局部细胞外钾离子聚集、增加神经胶质细胞缓冲钾离子的容积^[9],而星形胶质细胞间的缝隙连接则在稳定细胞钙离子浓度和消除氧化应激方面起作用^[10]。Fiori等^[11]发现,由Cx26组成的缝隙连接可以促进缺血状态下的钙离子内流;Rose和Ransom^[12]的研究显示,经体外培养的神经胶质细胞注射缝隙连接阻断剂后即可发生异常的浓缩现象,提示缝隙连接与细胞内钠离子平衡有关。目前,缝隙连接蛋白抑制细胞增殖的机制尚不十分明确,有研究显示,采用Cx43 cDNA转染胶质瘤细胞,肿瘤细胞增殖速度较未经转染的胶质瘤明显减慢^[13]。

除上述作用外,缝隙连接尚参与神经元同步化电活动机制,其在峰电位、网络振荡、协调抑制突触后电流等细胞电活动中均发挥重要作用:缝隙连接耦联对神经元之间节律性活动的同步性具有调节作用^[14];存在于大脑皮质和中间神经元间的缝隙连

接对产生抑制性行为的 γ -带振荡必不可少^[15];海马CA1区锥体细胞间由Cx36构成的缝隙连接对高幅、高频波的产生也有重要调节作用^[16];纹状体 γ -氨基丁酸(GABA)/小清蛋白中间神经元经缝隙连接构成一稀疏同步化活动网络,通过电耦联可同步化快速兴奋,对皮质-纹状体传出神经元[中型多棘神经元(MSN)]兴奋性传导发挥前反馈性抑制作用^[17]。

由于缝隙连接功能较多,业已成为国内外研究中枢神经系统疾病发病与治疗机制的关键因素。缝隙连接在认知功能障碍、癫痫、脑血管病、颅脑创伤(TBI)等中枢神经系统疾病中的作用均有文献报道。Bissiere等^[18]利用Cx36特异性阻断剂甲氟喹通过细胞内电生理技术研究Pavlov恐惧条件反射,发现其可阻断条件依赖性恐惧的习得、记忆和清除,表明缝隙连接参与恐惧行为的过程。另有研究提示,缝隙连接与癫痫发作有关^[19-20],其中以针对Cx36与癫痫关系的研究最为广泛,以缝隙连接为靶点研制新型抗癫痫药物(AEDs)有可能为癫痫的治疗带来突破性进展。Peng等^[19]对近年Cx36相关癫痫动物实验和临床研究进行详细论述,通过对美国国立医学图书馆(PubMed)1996-2012年关于Cx36与癫痫的文献进行详细综述,以期新型抗癫痫药物。Magnott等^[20]发现,缺乏少突胶质细胞Cx32和星形胶质细胞Cx43表达的动物模型,可出现癫痫发作、运动障碍和早亡。对缝隙连接的深入研究,同样可能会给运动障碍性疾病,尤其是帕金森病(PD)等目前尚无有效治疗措施的疾病带来治愈的希望。

三、缝隙连接与运动障碍性疾病的相关性研究

运动障碍性疾病是由于基底节纹状体、丘脑底核、黑质、红核、网状核及延髓橄榄核等神经核结构受损而导致基底神经核功能紊乱,并以随意运动调节功能障碍为特征性临床表现的疾病。包括帕金森病、亨廷顿病(HD)、特发性震颤(ET)、肌张力障碍、痉挛性斜颈(CD)和抽动秽语综合征(TS)等,尤以帕金森病常见。

1. 缝隙连接与帕金森病 帕金森病为神经变性病,因中脑黑质神经元病变使多巴胺合成减少所致。早在1989年,即有学者利用脑片染料耦联技术证实多巴胺缺失可导致纹状体中型多棘神经元之间缝隙连接耦联增加,而缝隙连接可以调节中型多棘神经元的同步化活动^[21]。Rufier等^[22]的研究显示,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导制备的帕金森病动物模型经碱性纤维母细胞生长

因子(bFGF)治疗后,其纹状体星形胶质细胞内的主要缝隙连接蛋白Cx43水平升高,尽管该研究未记录到缝隙连接耦联功能的改变,但实验过程中记录到微弱电流,可能是电流太小不能使染料通过缝隙连接。Kawasaki等^[23]的研究结果与Rufier基本一致,无论在体内或体外由鱼藤酮诱导的帕金森病动物模型其星形胶质细胞主要缝隙连接蛋白Cx43及其磷酸化水平均升高,同时记录到缝隙连接耦联功能增强,因此认为,缝隙连接蛋白和缝隙连接同时参与帕金森病的病理生理学过程。Finberga等^[24]在前人基础上,将表达缝隙连接的纤维母细胞移植到帕金森病动物模型脑组织中,发现其可调整过度的生物电活性,从而改善动物模型运动障碍症状,其机制可能与移植区包括缝隙连接耦联功能及其结构变化的多种因素有关,提出缝隙连接耦联功能改变可能是导致帕金森病动物模型丘脑底核(STN)-苍白球内侧部(GPi)-苍白球外侧部(GPe)通路同步化释放类型改变的主要因素。基底节不同神经核团之间的环路联系可支持多种神经电活动状态,如丛集放电、同步放电、振荡放电,以及上述几种放电模式之间的转换,这种放电模式的多样性可能是基底神经节多种功能活动和疾病状态的神经生理学机制^[25]。帕金森病动物模型和临床研究均已证实,帕金森病与基底神经节的同步放电和振荡放电模式改变有关^[26]。有研究者利用帕金森病猴模型体细胞外记录方法,发现苍白球发出的高频带振荡在MPTP诱导的帕金森病猴模型的震颤活动中发挥重要作用^[27]。已知脑深部电刺激术(DBS)具有改善帕金森病运动障碍症状之疗效,但不同刺激模式的治疗效果有所区别。对规律性或无规律性电刺激模式的治疗作用进行比较发现,无规律性电刺激对抑制和调节基底节病理性振荡的作用更强,有利于改善帕金森病临床表现^[28]。基底神经节同步放电记录研究显示,正常状态下基底神经节极少出现关联性放电活动,而对帕金森病患者脑深部电刺激术丘脑底核的场电位活动观察可见 β -带振荡受到一定抑制,从而部分缓解帕金森病症状^[29]。缝隙连接参与不同脑区、不同频率范围的同步化和振荡模式放电机制,包括下橄榄核5~10 Hz的阈下振荡、皮质 γ -带振荡、海马超极化频率振荡等^[15-16]。左旋多巴诱导异动症(LID)是普遍药物不良反应,主要表现为舞蹈症和手足徐动症,严重影响帕金森病患者生活质量。动物实验显示,左旋多巴诱发的异动症大鼠患

侧纹状体和运动皮质Cx36表达水平升高,纹状体脑啡肽阳性传出神经元Cx36表达上调,且小清蛋白阳性中间神经元Cx36表达上调,缝隙连接阻断剂能够有效减少大鼠异动行为,提示缝隙连接异常可能参与异动症大鼠脑皮质-基底神经节环路功能紊乱的发生机制,而缝隙连接受多巴胺调节,因此多巴胺缺失后皮质-基底节重塑的缝隙连接可对帕金森病的发生与发展起重要作用^[30]。但缝隙连接参与帕金森病基底神经节环路异常电活动目前尚为理论推测,缺乏直接研究证据。

2. 缝隙连接与亨廷顿病 锥体外系疾病按照临床表现可以分为两大类:一类是以帕金森病为代表的肌张力增高、运动减少的综合症状;另一类则表现为肌张力降低、运动增多,以亨廷顿病为代表。免疫组织化学染色显示,亨廷顿病患者尾状核和苍白球神经元变性、死亡,随着神经元变性程度加剧和在此基础上的反应性星形胶质细胞增生,其尾状核可检出呈高表达的Cx43,推断缝隙连接功能可能通过调节星形胶质细胞对钙离子的缓冲能力以维持细胞平衡环境,从而提高神经变性病患者神经元存活能力,星形胶质细胞缝隙连接蛋白的高表达和耦联功能改变可能是亨廷顿病发病原因之一^[31]。研究显示,视网膜无长突细胞通过多巴胺D1受体(D1R)-蛋白激酶A(PKA)-蛋白磷酸酶2A(PP2A)通路影响Cx36组成的缝隙连接,从而实现明暗视觉功能的转换^[32]。对亨廷顿病转基因模型鼠和正常鼠视网膜Cx36、Cx43和Cx45的表达变化进行分析,发现亨廷顿病转基因鼠大脑丛状层外侧Cx36表达水平仅轻度降低,而内丛状层Cx45的表达水平则显著降低,推测由Cx45组成的缝隙连接可能与亨廷顿病转基因鼠视网膜功能的改变有关^[33]。Vandecasteele等^[30]指出,亨廷顿病动物模型纹状体Cx43 DNA改变源于纹状体传出神经变性和增生的神经胶质细胞,而非纹状体缝隙连接耦联重塑。

3. 缝隙连接与特发性震颤 特发性震颤为临床常见的常染色体显性遗传性疾病。Cx36基因敲除大鼠是研究特发性震颤的常用动物模型,亦是特发性震颤与缝隙连接蛋白相关的直接证据。动物实验显示,特发性震颤与橄榄核异常放电模式有关,而缝隙连接参与橄榄核振荡放电机制,耦联功能增强,振荡放电增强,因此缝隙连接可能参与特发性震颤的发生与发展机制^[34]。对大鼠观察发现,在多种缝隙连接阻断剂中,以甲氟喹对特发性震颤的治

疗作用最强,但该药并非单纯通过拮抗 Cx36 而发挥抗震颤作用,甲氟喹并非单一的 Cx36 阻断剂,还具有其他作用,因此甲氟喹是否通过其他生化机制参与该作用不能证实和排除;缝隙连接阻断剂虽可以改善大鼠模型的震颤症状,但低剂量甲氟喹对震颤患者并无治疗作用,而高剂量则会产生难以耐受的不良反应,从而限制其临床应用^[35-36]。有研究显示,Cx36 的缝隙连接阻断剂奎宁不良反应较小,希望能够用于治疗震颤,具体机制尚待进一步研究^[35-36]。

4. 缝隙连接与其他运动障碍性疾病 缝隙连接的作用不仅限于临床常见的运动障碍性疾病(如帕金森病、亨廷顿病等),其他少见运动障碍性疾病也有相关文献报道。动物实验显示,刺激纹状体多巴胺受体可以诱发大鼠运动行为和缝隙连接电生理学机制的变化,实验鼠脑组织注射多巴胺受体激动剂阿朴吗啡后即刻出现异常嗅鼻、理毛行为,而经缝隙连接阻断剂治疗后其不自主运动症状明显改善,提示缝隙连接阻断剂可以通过阻断多巴胺受体介导的电耦联作用而抑制阿朴吗啡诱导的刻板行为^[37]。由此可见,由甲氟喹诱发的肌阵挛、癫痫、眼球震颤和共济失调等运动障碍性疾病,可能与其阻断 Cx36 缝隙连接功能而导致的抑制性 γ -氨基丁酸能输入减少、突触活动增强有关^[38]。

综上所述,缝隙连接表达或功能异常参与多种运动障碍性疾病的发病机制。目前,对缝隙连接的研究尚处于体外或动物实验阶段,而且影响缝隙连接的因素众多,作用环节和机制复杂;因此,阐明缝隙连接作用机制并以此为靶点研制新药,可能为运动障碍性疾病的诊断与治疗提供新的途径和方法。

参 考 文 献

- [1] White TW, Paul DL. Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61: 283-310.
- [2] Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Güldenagel M, Deutsch U, Söhl G. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem*, 2002, 383:725-737.
- [3] Panchin YV. Evolution of gap junction proteins: the pannexin alternative. *J Exp Biol*, 2005, 208(Pt 8):1415-1419.
- [4] Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell*, 1996, 84:381-388.
- [5] Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, Martinez AD, Beyer EC. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol Rev*, 2003, 83:1359-1400.
- [6] Connors BW, Long MA. Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27:393-418.
- [7] Rouach N, Avignone E, Mème W, Koulakoff A, Venance L, Blomstrand F, Giaume C. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biol Cell*, 2002, 94(7/8):457-475.
- [8] Dermietzel R, Traub O, Hwang TK, Beyer E, Bennett MV, Spray DC, Willecke K. Differential expression of three gap junction proteins in developing and mature brain tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:10148-10152.
- [9] Menichella DM, Majdan M, Awatramani R, Goodenough DA, Sirkowski E, Scherer SS, Paul DL. Genetic and physiological evidence that oligodendrocyte gap junctions contribute to spatial buffering of potassium released during neuronal activity. *J Neurosci*, 2006, 26:10984-10991.
- [10] Blanc EM, Bruce-Keller AJ, Mattson MP. Astro-cytic gap junctional communication decreases neuronal vulnerability to oxidative stress-induced disruption of Ca^{2+} homeostasis and cell death. *J Neurochem*, 1998, 70:958-970.
- [11] Fiori MC, Figueroa V, Zoghbi ME, Saéz JC, Reuss L, Altenberg GA. Permeation of calcium through purified connexin 26 hemichannels. *J Biol Chem*, 2012, 287:40826-40834.
- [12] Rose CR, Ransom BR. Gap junctions equalize intracellular Na^{+} concentration in astrocytes. *Glia*, 1997, 20:299-307.
- [13] Czyz J. The stage-specific function of gap junctions during tumorigenesis. *Cell Mol Biol Lett*, 2008, 13:92-102.
- [14] Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW. Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci*, 2002, 22:10898-10905.
- [15] Maier N, Güldenagel M, Söhl G, Siegmund H, Willecke K, Draguhn A. Reduction of high-frequency network oscillations (ripples) and pathological network discharges in hippocampal slices from connexin 36-deficient mice. *J Physiol*, 2002, 541(Pt 2):521-528.
- [16] Deans MR, Gibson JR, Sellitto C, Connors BW, Paul DL. Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex, requires electrical synapses containing connexin 36. *Neuron*, 2001, 31:477-485.
- [17] Hjorth J, Blackwell KT, Kotaleski JH. Gap junctions between striatal fast-spiking interneurons regulate spiking activity and synchronization as a function of cortical activity. *J Neurosci*, 2009, 29:5276-5286.
- [18] Bissiere S, Zelikowsky M, Ponausamy R, Jacobs NS, Blair HT, Fanselow MS. Electrical synapses control hippocampal contributions to fear learning and memory. *Science*, 2011, 331: 87-91.
- [19] Peng YF, Wu JX, Yang H, Dong XQ, Zheng W, Song Z. Expression of connexin 36 in central nervous system and its role in epileptic seizure. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:2365-2370.
- [20] Magnott LM, Goodenough DA, Paul DL. Deletion of oligodendrocyte Cx32 and astrocyte Cx43 causes white matter vacuolation, astrocyte loss and early mortality. *Glia*, 2011, 59: 1064-1074.
- [21] Cummings DM, Yamazaki I, Cepeda C, Paul DL, Levine MS. Neuronal coupling via connexin 36 contributes to spontaneous synaptic currents of striatal medium-sized spiny neurons. *J Neurosci Res*, 2008, 86:2147-2158.
- [22] Rufer M, Wirth SB, Hofer A, Dermietzel R, Pastor A, Kettenmann H, Unsicker K. Regulation of connexin-43, GFAP, and FGF-2 is not accompanied by changes in astroglial coupling in MPTP-lesioned, FGF-2-treated parkinsonian mice. *J Neurosci Res*, 1996, 46:606-617.
- [23] Kawasaki A, Hayashi T, Nakachi K, Trosko JE, Sugihara K, Kotake Y, Ohta S. Modulation of connexin 43 in rotenone-induced model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2009, 160:

- 61-68.
- [24] Finberga JP, Gluzman Z, Reshef M, Loboda Y, Mohsen U, Bressler-Stramer T, Miari R, Gepstein L, Marom S, Feld Y. Modulation of excessive neuronal activity by fibroblasts: potential use in treatment of Parkinson's disease. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28:803-815.
- [25] Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18:357-363.
- [26] Gao M, Wang HL, Wang LC, Chen XW. Modulation of connexin 36 expression in basal ganglia and motor cortex in rat model of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:697-703. [高冕, 王海雷, 王烈成, 陈先文. 缝隙连接蛋白 36 表达变化对帕金森病模型大鼠基底节环路功能的影响. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:697-703.]
- [27] Rivlin-Etzion M, Elias S, Heimer G, Bergman H. Computational physiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, 2010, 183:259-273.
- [28] Brocker DT, Swan BD, Turner DA, Gross RE, Tatter SB, Koop MM, Bronte-Stewart H, Grill WM. Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2013, 239:60-67.
- [29] Guo S, Zhuang P, Zheng Z, Zhang Y, Li J, Li Y. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 2012, 19:1404-1407.
- [30] Vandecasteele M, Deniau JM, Glowinski J, Venance L. Electrical synapses in basal ganglia. *Rev Neurosci*, 2007, 18:15-35.
- [31] Vis JC, Nicholson LF, Faull RL, Evans WH, Severs NJ, Green CR. Connexin expression in Huntington's diseased human brain. *Cell Biol Int*, 1998, 22(11/12):837-847.
- [32] Kothmann WW, Massey SC, O'Brien J. Dopamine-stimulated dephosphorylation of connexin 36 mediates A II amacrine cell uncoupling. *J Neurosci*, 2009, 29:14903-14911.
- [33] Petrasch-Parwez E, Habbes HW, Weickert S, Löbbecke-Schumacher M, Striedinger K, Wiczorek S, Dermietzel R, Eppelen JT. Fine-structural analysis and connexin expression in the retina of a transgenic model of Huntington's disease. *J Comp Neurol*, 2004, 479:181-197.
- [34] Martin FC, Handforth A. Carbenoxolone and mefloquine suppress tremor in the harmaline mouse model of essential tremor. *Mov Disord*, 2006, 21:1641-1649.
- [35] Cruikshank SJ, Hopperstad M, Younger M, Connors BW, Spray DC, Srinivas M. Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:12364-12369.
- [36] Loewenstein Y. A possible role of olivary gap-junctions in the generation of physiological and pathological tremors. *Mol Psychiatry*, 2002, 7:129-131.
- [37] Moore H, Grace AA. A role for electrotonic coupling in the striatum in the expression of dopamine receptor-mediated stereotypies. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27:980-992.
- [38] Nevin RL. Epileptogenic potential of mefloquine chemoprophylaxis: a pathogenic hypothesis. *Malar J*, 2009, 8:188.

(收稿日期:2016-10-18)

罗其中教授生平简介

我国著名神经外科专家、上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科奠基人罗其中教授因病于 2016 年 10 月 23 日凌晨在上海逝世,享年 81 岁。

罗其中教授 1935 年 9 月出生于福建省龙岩市上杭县,1958 年毕业于上海第二医学院医疗系(现为上海交通大学医学院),是上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科学科带头人。曾担任上海市颅脑创伤研究所学术委员会主任委员、中国医学科学院神经科学研究中心南方分中心负责人、中华医学会神经外科学分会副主任委员、中国医师协会神经外科医师分会副会长、世界华人神经外科协会副主席、上海市医学会神经外科专科分会主任委员,以及《中华神经外科杂志》副主编和《中国现代神经疾病杂志》等 16 种杂志编委,是国家自然科学基金、国家卫生和计划生育委员会及上海市医疗、教学和科研成果特约评审专家。1992 年起享受国务院特殊津贴,曾荣获全国科技大会重大成果奖和省部级科技进步奖 10 余项。

罗其中教授长期从事神经外科医、教、研工作。自 20 世纪 60 年代起以脑桥小脑角肿瘤为主攻方向,勇于挑战脑干旁手术禁区,在国内率先开展听神经瘤手术并对手术方法进行多项重大改进,使术后并发症明显减少,临床疗效显著提高。由他亲自主刀的听神经瘤达 600 余例,是国内完成此类手术例数最多的神经外科专家之一。60 年代初期,罗其中教授及其同事在国内率先开展直接穿刺椎动脉行椎动脉造影术,并与上海医疗器械厂合作,成功研制出脑血管造影自动快速换片机。1969 年,他成功切除跨双侧大脑半球的巨大胆脂瘤和脑膜瘤,曾作为新中国代表性科技成果之一在外文版《中国建设》和《人民中国》作详细报道。1970 年,他率先在国内开展针刺麻醉下垂体瘤和听神经瘤切除术,相关事迹被拍成电影《针刺麻醉》在国内外放映。70 年代,他率先着手进行扩大翼点入路手术,有效保护嗅神经。80 年代末期,他在上海市率先推进显微神经外科手术。90 年代,他率领团队最早开展诱发电位检查并应用于术中监测,积极推动微侵袭神经外科的发展。罗其中教授主编和参编《上海市医疗常规神经外科卷》、《神经外科学》、《神经外科手册》等 13 部专著,100 余篇论著。

罗其中教授治学严谨、仁心济世、博极医源、精勤不倦,以其高尚的医德、深厚的学术功底和精湛的外科技术受到神经外科同道的推崇,为中国神经外科的发展作出重大贡献。

罗其中教授的一生,是为中国医学事业奋斗不息的一生,他的大医风范和高风亮节永远值得我们尊敬和缅怀!沉痛悼念罗其中教授!