

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.048

AQP-4 在几种常见类型脑水肿中的表达及其作用

刘超群 魏麓云[△]

(南华大学附属第二医院神经内科 湖南 衡阳 421001)

摘要:脑水肿是指各种原因导致的脑组织含水量增多,可导致脑容积增大、颅内压增高,脑水肿发病机制复杂,是多种颅脑疾病如脑静脉血栓形成、脑缺血、脑出血、脑组织创伤等的主要病理生理改变之一,其形成严重影响疾病预后,是颅脑疾病中致残、致死的主要原因。水通道蛋白(Aquaporin,缩写为 AQP)是一个具有高度选择性通透水的膜通道蛋白家族,包括 200 多个家族成员,其蛋白质分子结构中有一狭窄的亲水性孔道,通过该孔道水分子从水位势能高的一侧迅速扩散到势能低的一侧,而其它的物质则不能通过;AQP-4 是脑内含量最多的水通道蛋白,最近研究表明 AQP-4 参与多种颅脑疾病的脑水肿的形成及消退。本文就 AQP-4 在几种常见类型脑水肿中的表达及作用进行综述。

关键词:脑水肿;AQP-4;脑缺血

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1997-04

The Role and Expression of AQP-4 in Several Common Types of Brain Edema

LIU Chao-qun, WEI Lu-yun[△]

(Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of South China University, Hengyang, Hunan, 421001, China)

ABSTRACT: Brain water content increasing, can lead to brain volume and intracranial pressure increased. Pathogenesis mechanism of cerebral edema are intricately, and cerebral edema is one of the major pathophysiological changes in various kinds of brain diseases, such as cerebral venous thrombosis, cerebral ischemia, cerebral hemorrhage and brain tissue trauma, seriously affecting the prognosis of the disease, and it is the main reason of brain disease of disability and death. Aquaporin is a highly selective water permeability membrane channel proteins, including more than 200 members of the family, the protein molecular structure with a narrow hydrophilic pore, through which channel the water molecules from the high potential side spread rapidly to the low potential side, while other materials can not pass through. AQP-4 is the most abundant brain aquaporins. and recent studies show that it involved in the formation of brain edema in a variety of brain diseases. This paper reviewed the role and expression of AQP-4 in several common types of brain edema.

Key words: Brain edema; AQP-4; Cerebral ischemia

Chinese Library Classification(CLC): R741, Q553 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1997-04

水通道蛋白家族是近年来被发现的广泛分布于动植物及微生物中具有运输水的膜通道蛋白家族,其整个家族包括 200 多种水通道蛋白,其中 AQP-4 是脑内含量最多的水通道蛋白。诸多研究表明 AQP-4 参与多种颅脑疾病的脑水肿形成,现就 AQP-4 在几种常见类型脑水肿中的表达及作用作一综述。

1 AQP-4 的概述及分子结构

AQP-4 由 Hasegawa^[1]等在 1994 年首次从大鼠脑中克隆出来,其分子量约为 30kDa。AQP-4 是中枢神经系统中最早发现,也是脑内表达最多的水通道蛋白,由于其对汞制剂不敏感,又称为汞不敏感水通道蛋白(Mercury-insensitive Water Channel, MIWC),之后 Tung 等利用水通道蛋白家族的同源性克隆分离出脑内 AQP-4。目前研究表明 AQP-4 对脑水肿形成和消退具

有非常重要的作用。

人类 AQP-4 基因定位于染色体 18-q11-1 与 18-q12-2 之间的连接处,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,4 个外显子分别编码 127、55、27、92 位氨基酸序列,3 个内含子的长度分别为 0.8、0.3、5.2kbp^[2]。经转录及转录后加工修饰后产生 3 个 mRNA 亚型,即 AQP-4M1、AQP-4M23、AQP-4M23x,前者编码分子量约 34kDa 的 M1 蛋白,后者则编码分子量约 32kDa 的 M23 蛋白。AQP-4 的四级结构是由 4 个亚基单位组成的四聚体,而 M1 和 M23 是构成 AQP-4 四级结构的两种亚基单位,包括由 M1 组成的同源四聚体、由 M23 组成的同源四聚体,以及同时含 M1 和 M23 单体的异源四聚体。研究发现,由 M23 组成的同源四聚体对水的通透性远大于 M1 组成的同源四聚体^[3]。

中枢神经系统中 M23 的含量远较 M1 丰富。AQP-4 四聚体的每一个亚基单位都是由 6 条跨膜疏水性的右手 α 螺旋(其氨基端和羧基端均位于胞内)和 5 个长度不同的连接环构成(A、B、C、D、E 环),其中 A、C、E 环在细胞膜外,B、D 环在细胞膜内^[4]。B 环和 E 环为 AQP-4 分子的两个功能性长环,其上有

作者简介:刘超群(1987-),女,硕士,主要研究方向:脑血管疾病,电话:15211478800, E-mail: qinjw2005@yahoo.com.cn

[△]通讯作者:魏麓云,男, E-mail: 904249841@qq.com

(收稿日期:2013-08-11 接受日期:2013-09-07)

高度保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(NPA)基元,这两个NPA环以脂质双分子层相对的面折入膜中,在双分子层中线处交叉重叠就形成了狭窄的开放水孔道,且周围被6条跨膜的 α 螺旋所包绕,NPA为决定水通透性的重要结构,也是水通透蛋白家族共有的特征性结构。AQP-4与其它水通道蛋白最显著的不同之处是其对汞不敏感,其原因是AQP-4在第189位氨基酸残基处缺乏半胱氨酸,但有研究发现铅可引起AQP-4通透性增加。

2 AQP-4在脑内的分布

AQP-4在脑内的分布主要是星形胶质细胞、脑表面的软脑膜、脑室系统的室管膜、脉络丛、下丘脑的视上核和室旁核^[9]。而其在神经细胞上的分布是有选择性的,主要分布于细胞体较集中的神经核团或神经细胞层的胞体上。目前的研究表明,AQP-4参与脑组织中水的转运,其介导的水转运是水通过水道沿渗透梯度由低渗向高渗区的移动。

分布在不同部位的AQP-4其表达的高低不同,所起的作用也不同。在与毛细血管、蛛网膜和软脑膜直接接触的星形胶质细胞及其终足上AQP-4表达最高^[6],星形胶质细胞在维持血脑屏障功能方面起着重要作用,因此,表达于此处的AQP-4参与胶质细胞与脑脊液及血管之间的水调节以及 K^+ 的代谢平衡,对维持脑内平衡起到重要作用;分布于室管膜和脉络丛上皮细胞的AQP-4主要是参与脑脊液的形成和重吸收;分布于视上核和室旁核的AQP-4可通过对微小渗透压变化产生迅速且敏感的细胞容量改变而调节渗透压,通过调节血浆渗透性和控制血管加压素的分泌,从而调节水的排泄^[5];表达于小脑、海马、部分皮质神经元及脑干神经核上的AQP-4,主要参与细胞外间隙中 K^+ 浓度,以及细胞外间隙大小的调节。

此外,AQP-4还具有易化星形胶质细胞的迁移和改变神经系统的兴奋性,在敲除AQP-4基因的小鼠脑组织,星形胶质细胞迁移速度降低,影响神经胶质瘢痕形成。AQP-4基因敲除的小鼠的癫痫耐受能力明显高于普通野生型小鼠,并认为AQP-4于Kir4.1这种内向离子通道有共同区域化的特点,AQP-4的变化会引起细胞外水分子运动的改变,从而引起Kir4.1对钾离子通透性的改变,进而影响膜电位及相应电位变化^[7]。

3 AQP-4的主要调控机制

研究表明CAMP-蛋白激酶信号通路(PKA)、 Ca^{2+} 浓度-磷脂依赖性蛋白激酶信号通路(PKC)、MAPKS信号通路是三个主要调控AQP-4表达的信号通路。PKA、PKC均是通过磷酸化过程调节AQP-4的表达。信息物质如AVP、 β -肾上腺素能受体激动剂通过激活腺苷酸环化酶(AC)增加胞内CAMP含量,PKA被CAMP激活后催化水通道蛋白-4上的Ser111磷酸化,使膜对水的通透性增加。Zelenina^[8]等研究发现PKC主要是在转录水平对AQP-4mRNA进行调节,PKC通过Ser180位点磷酸化降低AQP-4的活性,用PKC激活剂二丁酰佛波醇酯(PDBu)能显著减少水通透细胞AQP-4的表达,而该作用可被PKC抑制物Ro 31-8220阻断,也能由Ser180点突变消除。Arima^[9]对大鼠星形胶质细胞研究中发现,应用高渗性甘露醇可

使AQP-4的表达增强,而应用p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的抑制剂则可抑制甘露醇引起的AQP-4表达,推测MAPK信号通道可能参与了高渗状态下AQP-4的表达调节。

4 AQP-4在各型脑水肿中的表达及其作用

4.1 AQP-4在上矢状窦闭塞模型中的表达

唐忠^[10]等人对兔上矢状窦中1/3及其回流静脉结扎以制成SSS闭塞模型后在脑水肿与AQP-4表达的关系的研究中发现,结扎后4h窦旁皮层组织出现脑水肿且有AQP-4及AQP-4 mRNA表达,且AQP-4蛋白含量呈显著高于正常水平,三者均于8h达到最高峰,以后随时间延长脑水肿逐渐减轻,AQP-4蛋白及AQP-4 mRNA含量下降,推测AQP-4可能参与上矢状窦血栓模型形成后水肿的形成。张忠玲^[11]等在鼠上矢状窦闭塞模型中发现脑水肿于闭塞后6h出现,3d时达高峰,而AQP-4于6h开始上调,24h达高峰,与唐忠的研究结果中脑水肿与AQP-4高度同步性略有不同,其认为除了AQP-4参与上矢状窦闭塞血管性脑水肿的形成外,还有其它机制如细胞毒性脑水肿的参与,故脑水肿和AQP-4的高峰时间不一致,但由于目前AQP-4在脑静脉血栓形成后脑水肿的研究尚少,也还不肯定其机制。因此,需要进一步的研究。

4.2 AQP-4在脑缺血模型中的表达及影响

沙杜鹃^[12]等在 β -七叶皂苷钠对脑缺血小鼠AQP-4表达和脑水肿的影响中发现,各时间点缺血组小鼠组织AQP-4表达及脑水含量均高于假手术组,且差异均有统计学意义,两者均于缺血48h达最高峰,而用 β -七叶皂苷钠干预后AQP-4及脑水含量较缺血组下降但仍高于假手术组;其推测 β -七叶皂苷钠可通过抑制缺血性脑损伤后脑组织AQP-4的表达减轻缺血性脑水肿的程度。孟飞^[13]等的研究也发现,大鼠局灶性脑缺血损伤后脑组织含水量及AQP-4含量均于缺血后3d达到最高峰,且各时间点脑组织含水量及AQP-4均高于假手术组,各时间点组间差异具有统计学意义。Manley^[14]等在剔除了AQP-4基因的小鼠进行脑缺血损伤和水中中毒实验,发现剔除AQP-4基因后脑水肿形成程度明显减轻,因此也相应减轻了小鼠的神经功能缺损程度。Igarashi^[15]采用AQP-4抑制剂TGN-020预处理脑缺血小鼠的模型发现,预处理组和对照组梗死体积分别为 $12.1 \pm 6.3\%$ 和 $20.8 \pm 5.9\%$ 。皮质梗死体积分别为 $20.0 \pm 7.6\%$ 和 $30.0 \pm 9.1\%$,从其实验结果可以看出抑制脑缺血小鼠AQP-4的表达可减轻缺血后脑水肿和脑梗死程度。Zeng^[16]等用大鼠中动脉闭塞的大鼠脑缺血动物模型进行研究发现,于0、6h、18h时间点模型组脑组织含水量均明显高于假手术组,并于18h模型组AQP-4 mRNA及AQP-4蛋白在脑组织中的表达明显高于假手术组,且差异具有显著性。

Higashida^[17]在大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型的研究中,发现模型组脑含水量较假手术组显著增多,且于缺血后1h及再灌注24h其AQP-4的表达较对照组明显上调,而给予AQP-4自身抗体干预后在再灌注24h后其脑含水量、AQP-4表达虽高于对照组,但较模型组显著降低。另有研究结果也显示脑缺血后脑组织AQP-4表达及脑含水量升高,而应用3-磷酸丙酮、依达拉奉干预后脑水肿程度减轻、AQP-4下调。也有研究

认为可通过缩短缺血时间,即及时给予再灌注对防止缺血导致的 AQP-4 表达增强至关重要。

4.3 AQP-4 在脑出血模型中的表达及影响

Qing^[18]等用自体血注入右侧尾状核制作大鼠脑出血模型后,发现血肿周围组织 AQP-4 表达上调,并于出血后第 3 至 7 天达到最高峰,脑含水量于第 3 天达高峰,而应用铁螯合剂去铁胺(DFO)干预后,脑出血灶周边区 AQP-4 表达及脑含水量均显著降低,认为 AQP-4 上调可能在脑出血后脑水肿的形成中发挥重要作用。江承平^[19]等用相同的模型研究抑肽酶对脑出血后 AQP-4 表达的影响,实验结果显示,脑出血组大鼠脑组织中 AQP-4 mRNA、AQP-4 表达及水肿程度均高于假手术对照组,应用抑肽酶后脑组织中 AQP-4 mRNA 及蛋白表达及脑含水量虽仍高于假手术组,但已明显低于模型组,且差异具有统计学意义。吴林^[20]等也在相同的脑出血大鼠模型的研究中,发现脑出血后 AQP-4 表达上调,并与脑含水量均于 3d 达高峰,且二者呈显著正相关($r=0.993$, $P<0.01$),于各时间点 AQP-4 表达与脑含水量变化直线相关性分析均呈正相关。程桂玲等对 32 例高血压脑出血患者行颅内血肿清除术,取术中获得的脑组织进行研究后分析,出血时间 6h 内组 AQP-4 表达呈弱阳性,脑组织轻微水肿;随着出血时间的延长,AQP-4 表达不断增强,水肿程度逐渐加重,在 24-72h 二者均达高峰,此后其表达降低,水肿逐渐缓解。这些研究结果均认为脑出血后 AQP-4 表达上调是形成脑水肿的重要因素,可通过抑制 AQP-4 在脑出血后脑组织中的表达,达到减轻脑水肿的目的。

然而也报道有相反的研究结果,Tang^[21]等向敲除 AQP-4 基因(AQP-4^{-/-})的小鼠和未敲除(AQP-4^{+/+})小鼠的纹状体注射 5mL 自体全血以建立脑出血动物模型后,发现 AQP-4^{+/+} 小鼠 AQP-4 表达明显增高,AQP-4^{-/-} 小鼠神经功能缺失程度、血肿周围脑组织含水量、伊文思蓝渗出量、毛细血管超微结构损害程度均高于 AQP-4^{+/+} 组,说明脑出血后血脑屏障的破坏参与了脑水肿的形成,且 AQP-4 对保持血脑屏障结构和功能完整性具有重要作用。因此其认为给予上调 AQP-4 表达的药物将有利于脑出血后脑水肿的消退。

从这些实验研究结果来看,可以肯定脑出血后 AQP-4 表达变化与脑水肿的形成密切相关,且大多数实验认为可通过抑制 AQP-4 在脑组织中的表达从而减轻水肿程度,但 AQP-4 表达上调是自身应激反应性增高以减轻脑水肿,还是由于其上调而产生脑水肿至今尚不能定论。

4.4 AQP-4 在创伤性脑水肿模型中的表达及影响

Higashida^[22]用鼠脑创伤性模型进行研究,发现 24h 后创伤组大鼠较假手术组大鼠 AQP-4 表达增强,脑含水量增加,当用 AQP-4 抗体抑制 AQP-4 的表达后脑含水量显著下降。张强^[23]等应用自由落体撞击法建立的大鼠创伤性脑损伤模型进行研究,结果显示损伤后 24h,脑损伤组和假手术组脑含水量分别为 $83.21 \pm 0.28\%$ 、 $77.94 \pm 0.26\%$,差异具有显著性,且 AQP-4 表达脑损伤组明显高于假手术组,光镜下病理检查示脑损伤组损伤灶神经元数量较假手术组明显减少,神经胶质细胞核形态较不规则。Rao^[24]等用液压冲击法创伤的星形胶质细胞进行研究后,发现创伤组细胞与对照组相比,AQP-4 在其表面的表达

于 1h 开始上调,并于 3h 上调 80%达高峰,并于 12h 内维持较高水平,12h 后又开始下调,且 AQP-4 表达与星形胶质细胞肿胀程度密切相关。这些研究结果表明 AQP-4 表达上调对颅脑创伤后脑水肿形成起着重要作用。

5 小结与展望

目前的研究表明,AQP-4 是参与各种脑水肿形成最主要的水通道蛋白分子,但 AQP-4 在不同类型的脑水肿中其作用不尽相同,或加重脑水肿形成,或促进脑水肿消退,因此仍需要大量的研究来证实其规律。同时如能有一种方法,能将脑水肿中的 AQP-4 含量进行定量检测,并探索有针对性的药物,然后根据 AQP-4 与不同类型脑水肿的关系,来降低或增加 AQP-4 在脑中的表达,以帮助临床选择一种最有效的药物来减轻脑水肿意义极大。

参考文献(References)

- [1] Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(8):5497-5500
 - [2] Kobayashi H, Yanagita T, Yokoo H, et al. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: aquaporins in the brain[J]. *Journal of pharmacological sciences*, 2004, 96(3):264-270
 - [3] Silberstein C, Bouley R, Huang Y, et al. Membrane organization and function of M1 and M23 isoforms of aquaporin-4 in epithelial cells[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2004, 287(3):F501-F511
 - [4] Borgnia M, Nielsen S, Engel A, et al. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels [J]. *Annual review of biochemistry*, 1999, 68(1):425-458
 - [5] Saadoun S, Papadopoulos M C, Davies D C, et al. Aquaporin 4 expression is increased in oedematous human brain tumours[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002, 72(2):262-265
 - [6] Venero J L, Vizuete M L, Machado A, et al. Aquaporins in the central nervous system[J]. *Progress in neurobiology*, 2001, 63(3):321-336
 - [7] Verkman A S, Binder D K, Bloch O, et al. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2006, 1758(8):1085-1093
 - [8] Zelenina M, Zelenin S, Bondar A A, et al. Water permeability of aquaporin-4 is decreased by protein kinase C and dopamine[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2002, 283(2): F309-F318
 - [9] Arima H, Yamamoto N, Sobue K, et al. Hyperosmolar mannitol stimulates expression of aquaporins 4 and 9 through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in rat astrocytes [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(45):44525-44534
 - [10] 唐忠, 袁贤瑞, 栗枫, 等. 家兔上矢状窦中 1/3 及其回流静脉结扎后脑水肿变化和水通道蛋白-4 表达的研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31(6):405-408
- Tang Zhong, Yuan Xian-rui, Su Feng, et al. Study on brain edema and the expression of aquaporin-4 in the middle third of the superior sagittal sinus and the reflux veins occlusion in rabbits [J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2005, 31(6):405-408

- [11] 张忠玲,李国忠,陈旭辉,等. 上矢状窦闭塞后水通道蛋白-4 表达与血-脑脊液屏障破坏的关系[J]. 中国全科医学, 2010,(3):245-250
Zhang Zhong-ling, Li Guo-zhong, Chen Xu-hui, et al. Relationship between Aquaporin-4 Expression and Blood-brain Barrier Damage after Superior Sagittal Sinus Obstruction[J]. Chinese General Practice, 2010, (3):245-250
- [12] 沙杜鹃,李启明,李瑾,等. β -七叶皂甙钠对脑缺血小鼠脑组织白介素-1 β ,水通道蛋白-4 表达及脑梗死体积和脑水肿的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(4):281-284
Sha Du-juan, Li Qi-ming, Li Jin, et al. Effects of β -Aescinat on expression of interleukin-1 β , aquaporin 4 in brain tissue and volume of cerebral infarct and edema in mice with cerebral ischemic[J]. Journal of Clinical Neurology, 2011, 24(4):281-284
- [13] 孟飞,衣服新,叶志军,等. 艾芬地尔对大鼠局灶性脑缺血损伤后脑水肿和 AQP-4 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2010, 2:192-196
Meng Fei, Yi Fu-xin, Ye Zhi-jun, et al. The effect of ifenprodil on cerebral edema and AQP4 expression after the focal brain ischemia reperfusion injury in rat[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2010, 2:192-196
- [14] Manley G T, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke[J]. Nature medicine, 2000, 6(2):159-163
- [15] Igarashi H, Huber V J, Tsujita M, et al. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema[J]. Neurological Sciences, 2011, 32(1):113-116
- [16] Zeng H K, Wang Q S, Deng Y Y, et al. Hypertonic saline ameliorates cerebral edema through downregulation of aquaporin-4 expression in the astrocytes[J]. Neuroscience, 2010, 166(3):878-885
- [17] Higashida T, Peng C, Li J, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 Contributes to Brain Edema after Stroke by Regulating Aquaporins and Glycerol Distribution in Brain [J]. Current Neurovascular Research, 2011, 8(1):44-51
- [18] Qing W G, Dong Y Q, Ping T Q, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of iron overload and aquaporin 4: Laboratory investigation[J]. Journal of neurosurgery, 2009, 110(3):462-468
- [19] 江承平, 王小明, 吴碧华. 抑肽酶对脑出血大鼠水通道蛋白 4 和 9 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(4): 443-446
Jiang Cheng-ping, Wang Xiao-ming, Wu Bi-hua. Effects of aprotinin on level of aquaporin-4, 9 in rats with intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2010, 4(4): 443-446
- [20] 吴林, 李文姬, 张其瑞, 等. 逐瘀安脑丸对大鼠实验性脑出血后水通道蛋白 4, 铁离子表达及脑水肿的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2):383-385
Wu Lin, Li Wen-ya, Zhang Qi-rui, et al. Effect of Zhuyu Annao Pill on AQP4 and Fe²⁺ Expression and Cerebral Edema after Experimental Cerebral Hemorrhage in Rats[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(2):383-385
- [21] Tang Y, Wu P, Su J, et al. Effects of Aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage [J]. Experimental Neurology, 2010, 223(2):485-495
- [22] Higashida T, Kreipke C W, Rafols J A, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury: Laboratory investigation [J]. Journal of neurosurgery, 2011, 114 (1):92-101
- [23] 张强, 张磊, 李兵, 等. 乌司他丁预处理对小鼠颅脑损伤保护的初步研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10(3):197-199
Zhang Qiang, Zhang Lei, Li Bing, et al. Protective effect of ulinastatin pretreatment on traumatic brain injury mouse model [J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2011, 10(3):197-199
- [24] Rao K V R, Reddy P V B, Curtis K M, et al. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury [J]. Journal of Neurotrauma, 2011, 28(3):371-381

(上接第 1993 页)

- [18] Tansey MG, Frank-Cannon T, McCoy MK, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: is there sufficient evidence for mechanism-based interventional therapy? [J]. Front Biosci, 2008,13:709-717
- [19] Tufekci KU, Civi Bayin E, Genc S, et al. The Nrf2/ARE Pathway: A Promising Target to Counteract Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease[J]. Parkins Dis, 2011:314082
- [20] Chen PC, Vargas MR, Pani AK, et al. Nrf2-mediated neuroprotection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Critical role for the astrocyte[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(8):2933-2938
- [21] Rojo AI, Innamorato NJ, Martin-Moreno AM, et al. Nrf2 regulates microglial dynamics and neuroinflammation in experimental Parkinson's disease[J]. Glia, 2010,58(5):588-598
- [22] Hara H, Ohta M, Adachi T. Apomorphine protects against 6-hydroxy-dopamine-induced neuronal cell death through activation of the Nrf2-ARE pathway[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(4):860-866