

解,往往收效甚微。故仲景另辟蹊径,从调理脾胃入手,以后天之气来培补先天之精。经云“辛甘发散为阳,酸苦涌泄为阴”,桂枝汤中桂枝、生姜味辛,主升主散;芍药味苦,草、枣味甘,主降主收,以复脾胃气机升降之职。气机流畅,脾胃健运,运化正常,则中气得补,脏腑得养,正气抗邪有力,人体也就有了恢复的机会。故仲景以桂枝汤为主健运脾胃,另加龙牡收敛固精,使药力不散,直达病所,并引水火各归其宅。中焦得补,气血化生有源,阴阳调和,其症自除。更如天雄散方后所载的痹侠背行,马刀侠瘦,疾行喘喝,腹满,肠鸣,溏泻等种种怪症,亦可从脾胃着手诊治。脾为生痰之源,肺为储痰之器。由于脾失健运,水液代谢失常,或饮酒过度,嗜食肥甘厚腻,皆可致脾气不利,壅滞为痰,流于经络四肢,便感麻木酸痛;行于皮里膜外,便见瘦瘤结核。脾胃虚弱,化源不足,土不生金,则见倦怠乏力,气喘有声。脾胃气机升降失调,则见食积,腹满,泄泻。其症虽多,但其治则一,健脾行气,散结软坚,诸症自消。

3 健脾疗法对后世的意义

脾为后天之本,土居中央,处阴阳之交,清浊之间,为气机

升降之枢纽。老年病、慢性病证候复杂难辨的时候,要抓住主要矛盾,从调理脾胃入手。中土健运以后,气机上下通调,阴阳交泰,水火既济,身体就会自己恢复,一些细枝末节的问题,机体能够自愈,即“阴阳自和者,必自愈”。

健脾疗法不囿于虚劳病治疗,具有普遍适用性的,尤其是对于众多症状繁杂的老年病。如现代运用补中益气汤加减治疗重症肌无力、从调理脾胃来论治小儿先天性发育迟缓等,均是健脾疗法扩大运用的典范,说明古法今用确有其实际意义。因此,临床诊治疑难杂病时,需要紧紧围绕调理阴阳,调畅气机的基本原则进行处方用药,以冀取得较好疗效。

4 参考文献

- 1 孙广仁. 中医基础理论 (M). 北京: 中国中医药出版社, 2007: 113.
- 2 张仲景. 金匱要略 (M). 北京: 学苑出版社, 2007: 35.
- 3 韦义展, 黄贵华. 从《伤寒论》药物归经看仲景注重脾胃思想 (J). 河南中医, 2010; 30(4): 313-4.

(2015-04-25 修回)

(编辑 袁左鸣)

中枢神经系统钾通道及其相关疾病的研究进展

马柳¹ 尹玉洁¹ 刘 焕¹ 张军芳¹ 贾振华² (河北医科大学, 河北 石家庄 050017)

(关键词) 钾通道; 慢性心衰; 癫痫; 帕金森

(中图分类号) R322.81 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)06-1514-04; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.06.111

离子通道是镶嵌在细胞膜上的跨膜蛋白质分子,它具有选择性、通透性和门控性等重要特征。钾离子通道是细胞膜上类型较多且分布较广的一类离子通道,在中枢神经系统存在多种亚型的钾通道^[1],与神经细胞的自律性、神经冲动发放的频率有关,参与稳定静息电位,影响复极化及动作电位幅度、频率和突触传递等过程,其活性的调节在中枢神经系统发挥着重要的作用。研究发现中枢钾离子通道与慢性心衰、癫痫、帕金森等疾病有关,并提出了“离子通道疾病”这一概念。本文就中枢钾通道的分类及其相关疾病进行简要综述。

1 钾通道的亚型及在中枢神经系统表达

中枢神经系统分布大量的钾离子通道,其活性与神经系统

的功能密切相关。根据氨基酸序列推断,钾通道大致分为三大类^[2]: ①6次跨膜单孔道的电压依赖性钾通道; ②2次跨膜单孔道的内向整流性钾通道; ③4次跨膜双孔钾通道(K2P)。

1.1 电压门控钾通道 电压门控钾通道是六跨膜结构单孔道,经过6次穿膜,在S5和S6之间夹一个相当于钠通道P段的H5段,每个通道拥有四个如此重复的成分。主要包括延迟整流钾通道、瞬间外向钾通道和钙激活钾通道。延迟整流钾通道是一类激活和失活都比较缓慢的钾通道,延迟钾通道亚型有Kv2.1, Kv3.1, Kv3.2等,研究发现Kv2.1是中枢神经系统皮层和海马神经元延迟整流钾电流的重要组成部分^[3],分布于中枢神经系统的延迟整流钾通道在神经元兴奋性调控方面发挥重要作用^[4]。瞬间外向钾通道又称A型钾通道,介导动作电位复极化早期外向钾电流,具有失活特性,参与调控动作电位的形态、频率及递质释放等,其产生的电流称IA电流,这种钾通道广泛分布在许多类型的神经元。表达IA的钾通道主要包括Kv1.4, Kv3.4, Kv4.1, Kv4.2和Kv4.3等。研究发现,中枢海马神经元分布大量的A型钾通道,而Kv4家族成员是海马神经元产生IA电流的最主要成员^[5];下丘脑室旁核(PVN)和延髓头端腹外侧区(RVLM)也分布着由Kv1.4或Kv4.3通道介导的IA电流,在调控中枢神经元活性及交感神经系统方面发挥重要的作用^[6]。钙激活钾通道介导动作电位之后的超极化电位,参与动作电位的维持和调节峰电位的发放频率,包括大电导钙激

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81273978); 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(No. 2012CB518606)

1 河北以岭医药研究院 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管病)

2 河北医科大学附属以岭医院心血管科(国家中医药管理局中医络病学重点学科)

通讯作者: 贾振华(1975-)男, 博士生导师, 主要从事心血管疾病研究。

第一作者: 马柳(1987-)女, 在读硕士, 主要从事慢性心衰的中枢发病机制研究。

活加通道(BKca)、中电导钙激活加通道(IKca)和小电导钙激活加通道(SKca)。钙激活钾通道广泛分布在大脑皮层、海马、丘脑和小脑等部位,调控着中枢神经系统的兴奋性⁽⁷⁾。近期的研究显示,中枢部位的BKca广泛表达于脑中并参与神经递质释放的调节⁽⁸⁾。

1.2 内向整流性钾通道 内向整流钾通道是介导内向整流钾电流的一类钾通道,该通道超级化时激活,能延长去极化、参与动作电位的维持以及复极化的过程。生理情况下,当细胞外钾离子浓度升高时,内向整流钾通道开放导致钾离子内流,缓冲了细胞外过度的钾负荷;病理情况下,这种平衡作用失衡,造成局部神经元异常兴奋放电,导致疾病的发生。内向整流钾通道广泛分布在高等脊椎动物的神经细胞和心肌细胞以及一些卵母细胞中。ATP敏感性钾通道(KATP)属于内向整流性钾通道家族,是一类细胞内受ATP浓度调节的通道。KATP在中枢皮层、海马、下丘脑和神经基底节等不同功能区域均有表达,且表达具有多样性,在神经元功能调节方面具有重要的作用⁽⁹⁾。

1.3 K2P K2P编码细胞的背景钾电流,是由4次跨膜结构域形成的两个前后排列的孔区,是静息电位形成的主要通道,包括TWIK1、TWIK2、TREK、TASK、TASK2、TRAAK等亚型。K2P通道广泛表达在中枢神经系统中,并参与神经元兴奋性的控制⁽¹⁰⁾。Mathie等⁽¹¹⁾研究显示K2P通道与脑卒中、抑郁症和癫痫等有关,在神经系统疾病的发展过程中扮演重要角色。

2 中枢钾通道与其相关疾病

离子通道疾病是指离子通道的数目或结构及功能的异常所引起的疾病,表现为编码离子通道亚单位的基因表达异常或发生突变,或针对离子通道的病理性内源性物质堆积引起的离子通道功能的减弱或增强,从而导致机体生理功能紊乱引起疾病的发生。中枢神经系统钾离子通道参与了许多疾病的发生发展过程,如慢性心力衰竭、癫痫、帕金森病(PD)以及脑缺血等。

2.1 中枢钾通道与慢性心衰 慢性心力衰竭是心脏泵血功能障碍与代偿性激活的神经体液因子相互作用为特征的综合症,是高血压、冠心病等许多心血管疾病的终末阶段。交感神经系统异常激活是慢性心力衰竭的重要病理特征,过度的交感神经兴奋性增强对心脏本身和心功能均产生不利影响,这是慢性心力衰竭心功能恶化的主要原因,而交感神经激活的中枢机制成为近期研究的热点。中枢神经系统中主要的心血管活动调节中枢有PVN、RVLM和孤束核(NTS)等,各核团之间存在着紧密联系。慢性心衰时中枢神经元放电活性升高,交感神经活性明显增强⁽¹²⁾,而钾通道是神经元产生动作电位、膜电位和神经递质释放的主要通道,在调节中枢神经元兴奋性方面发挥重要作用。

研究发现交感神经中枢区域广泛分布A通道,其中Kv4.2和Kv4.3是调节神经元兴奋性的主要亚基成分⁽¹³⁾。IA电流是动作电位复极化早期外向电流的主要成分,Sonner等⁽⁶⁾发现PVN-RVLM神经元分布有IA电流,通过影响PVN-RVLM神经元的动作电位的波形和峰电位的形成,控制着交感输出。而心衰模型大鼠RVLM区域存在钾通道Kv4.3 mRNA表达下调,膜

片钳技术发现RVLM区域神经元兴奋性升高,当给予非特异性钾通道阻滞剂4-氨基吡啶时引起剂量依赖性的外周交感神经放电增强⁽¹⁴⁾,由此可见瞬间外向钾通道与神经元放电有着密切的关系,当慢性心衰发生时,交感中枢部位存在离子通道重构,导致神经元放电活性增强,加重了心衰的进展。钙依赖性钾通道在调节中枢神经元兴奋性方面同样发挥重要作用。在脑组织、外周神经系统和心肌组织中具有高度的钾离子选择性、钙离子敏感性的SKca,可引起神经元的后超极化,对神经的兴奋模式和兴奋节律起重要调控作用。研究表明SKca通道的过表达会引起后超级化电流明显增强,在体实验证明在正常大鼠中阻断PVN部位SKca后,肾交感神经及动脉血压升高,而体外实验阻断PVN内SKca通道时,中枢神经兴奋性明显增高,细胞膜的兴奋性随之升高⁽¹⁵⁾,这表明SKca通道与交感神经活性调节有密切关系。当给慢性心衰大鼠PVN部位构建SKca重组腺病毒穿梭载体使SKca过表达时,发现肾交感神经兴奋性明显降低,心功能与对照组比较明显好转⁽¹⁶⁾,由此推测慢性心衰时SKca通道发生重构,mRNA及蛋白表达减少,自主神经中枢神经元放电及兴奋性增加,从而导致交感神经冲动由中枢向外周组织的发放的增加,加重心衰的发生。SKca通道表达增加,则PVN神经元自主性放电及兴奋性降低,可能改善心衰的进展。关于中枢神经系统调控SKca通道功能的机制尚不清楚。SKca通道是孔道形成 α 亚单位和钙调素(CaM)组装而成的复合物,通过荧光测试发现CaM和Ca²⁺结合到 α 亚单位复合物上后, α 亚单位的构象发生改变,从而导致通道的激活。酪蛋白激酶(CK2)是高度保守的第二信使非依赖性丝/苏氨酸蛋白激酶,广泛分布于真核细胞的胞质及胞核中,参与多种疾病的发生发展过程。近期的研究发现自发性高血压大鼠中枢CK2活性增加,促进了CaM的磷酸化,从而降低了SKca通道介导的交感神经元抑制作用,表现为中枢神经元兴奋性升高,交感神经活性增强⁽¹⁷⁾,这表明CK2通过SKca通道参与了神经元的兴奋性的调节。瞬时感受器电位香草素受体亚家族IV型(TRPV4)在中枢神经系统广泛分布,TRPV4受体自发现以来,因其可被低渗、机械、花生四烯酸及其代谢物等多种刺激激活而越来越受到人们关注。Feetham等⁽¹⁸⁾发现,在心血管中枢部位介导渗透感应的TRPV4和SKca通道耦合,降低了动作电位的发放频率,这些研究为慢性心衰的治疗提供了一种新的药理学作用靶标。此外,中枢部位的内向整流钾通道⁽¹⁹⁾、K2P⁽¹¹⁾等同样控制着神经元活性,对交感神经活性的调节产生影响。随着对钾通道的分子生物学及电生理特征的不断深入研究,它们极可能成为未来治愈慢性心衰的潜在靶点。

2.2 中枢钾通道与癫痫 癫痫是由于脑病变和放电起源部位不同而引起的神经科常见的慢性疾病,其发作表现为运动、感觉、精神和自主神经等功能异常。癫痫的发病机制包括很多种,近些年来研究发现部分癫痫是由于钾离子通道基因突变导致膜蛋白不正常而引起神经兴奋性升高引发的。

最早发现的与癫痫发作有关的钾通道基因是编码Kv1.1的钾离子通道蛋白基因,该基因的突变会使出生3w的小鼠出现癫痫的发作。随后发现多种钾通道亚型参与癫痫的发作。A型钾通道持续失活时,动作电位时程延长增加了钙离子内流,

触发神经递质大量释放并介导兴奋性突触后电位,导致癫痫发作。研究发现,在癫痫患者的中枢观察到了 Kv4.2 介导的 IA 电流的下调,神经元放电活性增强^[20]。内向整流钾通道亚型 Kir4.1 广泛表达于中枢胶质细胞,当用毛果芸香碱诱发癫痫模型发作时,细胞外钾浓度发生变化,神经细胞的兴奋性升高,细胞外钾浓度的变化可以急剧增加癫痫样活动的发生,此时胶质细胞中 Kir4.1 浓度升高,导致钾离子内流,缓冲了细胞外过度的钾负荷,抑制了癫痫的发作^[21];而 G 蛋白耦联内向整流钾通道基因发生突变时,钾电导降低,神经元离子失衡导致小鼠出现自发性癫痫^[22]。TREK-1 是目前研究广泛的背景钾通道,研究发现尾状核和硬膜的谷氨酸能神经元发现背景钾通道,而脊髓、海马、下丘脑、中脑中缝背核的神经元及背根节感觉神经元中也有表达。TREK-1 在海马和大脑皮层的谷氨酸能中间神经元高水平表达,这些神经元抑制椎体细胞活性,提示 TREK-1 通道可能参与了癫痫发作的控制^[23]。最新的研究表明,TREK 通道在某种程度上调控海马谷氨酸受体介导的神经元的抑制作用,结合前人的研究表明 TREK-1 在癫痫的发生发展过程中发挥重要的作用^[24]。近年来人们发现一些神经功能障碍疾病存在离子通道自身抗体,其中钾通道自身抗体最先引起人们注意。在癫痫患者中发现了高滴度的抗钾通道抗,可见钾通道抗体与癫痫发病机制具有一定的相关性^[25],但其是否为癫痫的始动病因或是主要原因仍须进一步研究。

2.3 中枢钾通道与 PD PD 是一种中枢神经系统变性疾病,由于中脑部位的“黑质”细胞发生病理性改变后,多巴胺的合成减少而乙酰胆碱的兴奋性相对增强导致的震颤麻痹,其病理特征是多巴胺能神经元的选择性丢失和徠纹小体(Lewy 小体)的出现。PD 的发病机制尚不清楚,但与年龄老化、环境因素、基因突变和家族遗传等有关。

研究发现,钾离子通道参与了 PD 的发病过程。KATP 广泛分布包括脑在内的多种组织细胞中,由 Kir6.1 和 Kir6.2 两种异构体组成。其中中脑多巴胺能神经元表达 Kir6.2 亚基,而胶质细胞和神经干细胞表达 Kir6.1 亚型。PD 模型中,黑质多巴胺能神经元 KATP 通道表达增加^[26];而 Kir6.2 敲除的小鼠研究证实,KATP 通道的功能状态选择性地决定黑质多巴胺能神经元的存活和死亡^[27]。近些年来一些实验研究认为 PD 的发生发展有免疫机制或炎症反应参与。中枢神经系统小胶质细胞的过度激活,释放一些毒性物质促使多巴胺能神经元发生退行性改变。Hu 等^[28]发现星形胶质细胞中的 Kir6.1 通道可增强星形胶质细胞对兴奋性氨基酸的再摄取能力,从而减轻多巴胺能神经元兴奋性损伤;但在鱼藤酮诱导的 BV-2 细胞中发现 KATP 通道对致炎因子有调节作用,该通道的激活能改善 PD 的异常行为,还能降低黑质和纹状体中一氧化氮合酶的活性及 mRNA 的水平,减少肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生,这说明 KATP 对多巴胺能神经元具有保护作用^[29]。基于上述研究,Sun 等^[30]提出 KATP 通道是调节神经-胶质-血管单元功能的重要生物学靶点,胶质细胞和神经干细胞的 Kir6.1 通道与神经元的 Kir6.2 通道共同调节神经-胶质网络和神经-血管单元的功能,是针对 PD 等神经退行性疾病的神经保护治疗和药物研发的重要靶标。

此外,电压依赖性钾通道 KV1 家族通过控制多巴胺 D2 受体的活性来调控多巴胺的释放^[30];而 SKCa 通道能调节突触可塑性和黑质多巴胺能神经元神经传递,在 PD 发病机制中同样发挥重要作用^[31]。综述所述,钾通道在 PD 的调控中具有重要的地位,调节神经细胞相关钾通道的活性将是一个治疗 PD 的有效策略。

2.4 中枢钾通道及其他神经性相关疾病 脑缺血是一种致残和致死的重要疾病,中枢钾通道的功能状态与脑缺血关系密切。研究发现,大鼠大脑中动脉闭塞时皮质和海马区域的瞬时外向钾通道 Kv1.4 和 Kv4.2 通道 mRNA 水平不同程度升高,这对脑缺血损伤后神经元兴奋性的改变提供了重要的分子基础^[32]。Xu 等^[33]发现,K2P 亚单位 TREK1 的 mRNA 含量在脑缺血 3 h/3 d 的海马及皮质区域均明显升高,表明 TREK 类通道与急慢性脑缺血关系密切。研究表明,KATP 在缺血灌注损伤中发挥重要的保护作用,增加 Kir6.1 的表达可能成为脑缺血性疾病的新的治疗方法^[34]。

神经病理性头疼是一种由感觉神经系统的损伤或疾病造成的慢性疼痛。钾离子通道在神经动作电位产生和痛觉传导的过程中发挥重要作用。Cao 等^[35]发现,外周神经损伤引起脑源性神经营养因子水平增高降低了脊髓背根节中感觉神经元 BKca 的活动。上述实验结果揭示了 BKca 通道在导致神经病理性疼痛发生的异位放电机制和中枢可塑性改变机制中产生重要作用,可作为治疗神经病理性疼痛的一个新靶点。神经损伤可以诱发脊髓中星形胶质细胞 KATP 下调,导致其缝隙连接蛋白功能中断,从而诱发神经性疼痛。因此,星形胶质细胞 KATP 通道开放可以调节缝隙连接功能,降低神经性疼痛^[36]。

3 总结

由于钾通道的多样性及复杂性,使得对钾通道的结构和功能上的认识存在一定的局限性,尚有一些问题有待于深入的探讨。目前亟待解决的是全面深入地从事细胞和分子水平分析通道基因在各种生理、病理状态下功能表达的改变,进而揭示不同钾通道亚型与神经系统遗传性疾病发病的关系。总之,全面分析人类通道基因的各异和对行为功能的影响,将进一步加深我们对神经系统相关疾病的了解。

4 参考文献

- Storm JF. Potassium currents in hippocampal pyramidal cells (J). *Prog Brain Res*, 1990; 83(2): 161-87.
- Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, et al. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities (J). *Pharmacol Rev*, 2000; 52(4): 557-94.
- Muennich EA, Fyffe RE. Focal aggregation of voltage-gated, Kv2.1 subunit-containing potassium channels at synaptic sites in rat spinal motoneurons (J). *J Physiol*, 2004; 554(3): 673-85.
- Cruzblanca H. An M2-like muscarinic receptor enhances a delayed rectifier K⁺ current in rat sympathetic neurones (J). *Br J Pharmacol*, 2006; 149(4): 441-9.
- Rhodes KJ, Carroll KI, Sung MA, et al. KChIPs and Kv4 alpha subunits as integral components of A-type potassium channels in mammalian brain

- (J). *J Neurosci* 2004; 24(36): 7903-15.
- 6 Sonner PM, Stern JE. Functional role of A-type potassium currents in rat presympathetic PVN neurones (J). *J Physiol* 2007; 582(3): 1219-38.
 - 7 Farajnia S, Meijer JH, Michel S. Age-related changes in large-conductance calcium-activated potassium channels in mammalian circadian clock neurons (J). *Neurobiol Aging* 2015; 36(6): 2176-83.
 - 8 Li Q, Madison R, Moore SD. Presynaptic BK channels modulate ethanol-induced enhancement of GABAergic transmission in the rat central amygdala nucleus (J). *J Neurosci* 2014; 34(41): 13714-24.
 - 9 Zhou M, Tanaka O, Suzuki M *et al.* Localization of pore-forming subunit of the ATP-sensitive K(+) channel, Kir6.2, in rat brain neurons and glial cells (J). *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 101(1-2): 23-32.
 - 10 Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity (J). *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30(3): 260-74.
 - 11 Mathie A, Veale EL. Therapeutic potential of neuronal two-pore domain potassium-channel modulators (J). *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8(7): 555-62.
 - 12 Zhang ZH, Francis J, Weiss RM *et al.* The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure (J). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(1): H423-33.
 - 13 Lee SK, Lee S, Shin SY *et al.* Single cell analysis of voltage-gated potassium channels that determines neuronal types of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons (J). *Neuroscience* 2012; 205(1): 49-62.
 - 14 Gao L, Li Y, Schultz HD *et al.* Downregulated Kv4.3 expression in the RVLM as a potential mechanism for sympathoexcitation in rats with chronic heart failure (J). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(3): H945-55.
 - 15 Chen QH, Andrade MA, Calderon AS *et al.* Hypertension induced by angiotensin II and a high salt diet involves reduced SK current and increased excitability of RVLM projecting PVN neurons (J). *J Neurophysiol* 2010; 104(5): 2329-37.
 - 16 李晓燕, 刘金玲, 桂乐, 等. 下丘脑室旁核小电导钙激活钾通道过表达降低慢性心衰大鼠肾交感神经兴奋性 (J). *中国病理生理杂志* 2014; 30(8): 1478-82.
 - 17 Pachua J, Li DP, Chen SR *et al.* Protein kinase CK2 contributes to diminished small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activity of hypothalamic pre-sympathetic neurons in hypertension (J). *J Neurochem* 2014; 130(5): 657-67.
 - 18 Feetham CH, Nunn N, Lewis R *et al.* TRPV4 and K(Ca) functionally couple as osmosensors in the paraventricular nucleus (J). *Br J Pharmacol* 2015; 172(7): 1753-68.
 - 19 Geraldine V, Goncalves-Rosa N, Liu B *et al.* Chronic depression of hypothalamic paraventricular neuronal activity produces sustained hypotension in hypertensive rats (J). *Exp Physiol* 2014; 99(1): 89-100.
 - 20 Smith SE, Xu L, Kasten MR *et al.* Mutant LGIL inhibits seizure-induced trafficking of Kv4.2 potassium channels (J). *J Neurochem* 2012; 120(4): 611-21.
 - 21 Nagao Y, Harada Y, Mukai T *et al.* Expressional analysis of the astrocytic Kir4.1 channel in a pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy model (J). *Front Cell Neurosci* 2013; 7(1): 104.
 - 22 Hou P, Di A, Huang P *et al.* Impermeability of the GIRK2 weaver channel to divalent cations (J). *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278(5): C1038-46.
 - 23 Hervieu GJ, Cluderay JE, Gray CW *et al.* Distribution and expression of TREK-1, a two-pore-domain potassium channel, in the adult rat CNS (J). *Neuroscience* 2001; 103(4): 899-919.
 - 24 Sandoz G, Levitz J, Kramer RH *et al.* Optical control of endogenous proteins with a photoswitchable conditional subunit reveals a role for TREK1 in GABA(B) signaling (J). *Neuron* 2012; 74(6): 1005-14.
 - 25 McKnight K, Jiang Y, Hart Y *et al.* Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders (J). *Neurology* 2005; 65(11): 1730-6.
 - 26 Schiemann J, Schlaudraff F, Klose V *et al.* K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration (J). *Nat Neurosci* 2012; 15(9): 1272-80.
 - 27 Liss B, Haackel O, Wildmann J *et al.* K-ATP channels promote the differential degeneration of dopaminergic midbrain neurons (J). *Nat Neurosci* 2005; 8(12): 1742-51.
 - 28 Hu LF, Wang S, Shi XR *et al.* ATP-sensitive potassium channel opener iptakalim protected against the cytotoxicity of MPP+ on SH-SY5Y cells by decreasing extracellular glutamate level (J). *J Neurochem* 2005; 94(6): 1570-9.
 - 29 Liu X, Wu JY, Zhou F *et al.* The regulation of rotenone-induced inflammatory factor production by ATP-sensitive potassium channel expressed in bv-2 cells (J). *Neurosci Lett* 2006; 394(2): 131-5.
 - 30 Sun XL, Hu G. ATP-sensitive potassium channels: a promising target for protecting neurovascular unit function in stroke (J). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(2): 243-52.
 - 31 Martel P, Leo D, Fulton S *et al.* Role of Kv1 potassium channels in regulating dopamine release and presynaptic D2 receptor function (J). *PLoS One* 2011; 6(5): e20402.
 - 32 Liu XK, Wang G, Chen SD *et al.* Modulation of the activity of dopaminergic neurons by SK channels: a potential target for the treatment of parkinson's disease (J)? *Neurosci Bull* 2010; 26(3): 265-71.
 - 33 Xu X, Pan Y, Wang X. Alterations in the expression of lipid and mechano-gated two-pore domain potassium channel genes in rat brain following chronic cerebral ischemia (J). *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 120(2): 205-9.
 - 34 Wang L, Zhu QL, Wang GZ *et al.* The protective roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels during hypoxia-ischemia-reperfusion in brain (J). *Neurosci Lett* 2011; 491(1): 63-7.
 - 35 Cao XH, Chen SR, Li L *et al.* Nerve injury increases brain-derived neurotrophic factor levels to suppress BK channel activity in primary sensory neurons (J). *J Neurochem* 2012; 121(6): 944-53.
 - 36 Wu XF, Liu WT, Liu YP *et al.* Reopening of ATP-sensitive potassium channels reduces neuropathic pain and regulates astroglial gap junctions in the rat spinal cord (J). *Pain* 2011; 152(11): 2605-15.

(2015-09-22 修回)

(编辑 袁左鸣)