

·综述·

星形胶质细胞连接蛋白在阿尔茨海默病中的作用研究进展

涂娜¹, 黄小敏², 刘凤玲¹, 苏一洵², 易陈菊²

作者单位

1. 南方科技大学
广东 深圳 518055
2. 中山大学附属第
七医院
广东 深圳 518107

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81971309, 32
170980);
广东省自然科学基金
(No. 2019A1515
011333);

深圳市科技创新委
员会-优秀科技创
新人才培养项目
(No. RCYX202007
14114644167);
深圳市科技创新委
员会-自然科学基
金面上项目(No. J
CYJ202103241232
12035, JCYJ20190
809161405495)

收稿日期

2020-12-14

通讯作者

易陈菊

yichj@mail.sysu.
edu.cn

注:涂娜和黄小敏
为共同第一作者

摘要 胶质细胞活化是阿尔茨海默病(AD)的一个显著特征,主要表现为星形胶质细胞和小胶质细胞的形态和功能变化。这种活化与在胶质细胞广泛表达的跨膜蛋白-连接蛋白(Cx)的表达和功能变化有关。在AD患者的脑组织中,接触淀粉样斑块的星形胶质细胞Cx表达明显增加;在AD小鼠模型APPswe/PS1dE9中也有同样发现。Cx可以形成半通道(HC)和全通道缝隙连接(GJ),分别介导细胞内外和细胞之间的小分子物质交流。在APPswe/PS1dE9小鼠模型中,星形胶质细胞中Cx作为GJ的功能并未改变,但其作为HC可被激活开放,并介导胶质递质(如ATP和谷氨酸)释放和星形胶质细胞内Ca²⁺浓度升高,从而导致神经元损伤。靶向星形胶质细胞Cx HC,包括特异性敲除APPswe/PS1dE9小鼠脑中星形胶质细胞的Cx43或使用不同种类的抑制性药物阻断HC的开放,可减少胶质递质的释放,减轻神经元损伤。本文主要概述近年来星形胶质细胞Cx在AD发病过程中作用的研究进展,并探讨阻断星形胶质细胞HC开放是否可作为治疗AD的新策略。

关键词 连接蛋白;星形胶质细胞;半通道;缝隙连接;阿尔茨海默病

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191700

本文引用格式:涂娜, 黄小敏, 刘凤玲, 苏一洵, 易陈菊. 星形胶质细胞连接蛋白在阿尔茨海默病中的作用研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 726-729.

1 星形胶质细胞连接蛋白的表达和功能

在中枢神经系统中,神经元接收、整合、组织和传递信息需与胶质细胞尤其是星形胶质细胞相互作用才能充分发挥功能。星形胶质细胞组成细胞网络,向神经元提供营养和代谢支持^[1]。星形胶质细胞之间的通信通过缝隙连接(gap junction, GJ)来实现。连接蛋白(connexin, Cx)在细胞膜形成六聚体组成连接子;位于相邻细胞膜表面的两个连接子组成缝隙连接通道(gap junction channel, GJC),继而大量GJC聚集成GJ。连接子也可以作为半通道(hemichannel, HC)开放,介导胞内外小分子物质交换。另外,泛连接蛋白(pannexin, Panx)也可形成HC^[2]。

Cx由4个 α -螺旋跨膜结构域和2段胞外环连接而成^[2],在大脑所有类型的细胞中表达^[1,3,4],但不同的细胞类型表达不同的Cx,且表达水平不同。已知星形胶质细胞Cx的表达量最高,其中又以Cx43和Cx30表达量最多,而小胶质细胞则以Cx43、Cx32和Panx1为主^[4,5]。同时,在胶质细胞活化过程中其表达水平也会发生变化^[6]。在炎症反应等病理条件下,Cx可作为HC被激活开放,介导细胞内和细胞外的小分子交换^[7,8,9]。Panx是编码3种膜蛋白Panx1、Panx2、Panx3的基因家族^[2,6],虽与Cx有相似的膜拓扑结构,但二者之间并无同源性。迄今的研究表明,仅在少数病例中发现Panx在胶质细胞表达^[9,10]。然而,胶质细胞中Panx HC一旦被激活,就会参与介导胶质递质如ATP和谷氨酸及趋化因子的释放,从而造成神经元功能损伤。这在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[11]、自身免疫性脑脊髓炎^[12]、肌萎缩侧索硬化^[13]和神经性疼痛^[14]小鼠

模型中都有相应的报道。

2 星形胶质细胞Cx在AD中表达的变化

AD以进行性近记忆力下降,精神行为异常和人格改变为特征,是变性病性痴呆的主要类型^[15]。其病理学的显著特征之一是大脑皮质和海马的星形胶质细胞活化^[16,17],但目前对星形胶质细胞在AD中的作用尚缺乏系统性的认识。

在AD患者的脑组织切片中发现,Cx43和Cx30呈斑点状密集分布于A β 斑块周围的星形胶质细胞中^[18]。此外,在大于4月龄的APPswe/PS1dE9(APP/PS1)小鼠的大脑皮质和海马区,Cx43和Cx30的免疫反应性随A β 沉积增加而增强。半定量分析表明,当存在大量的A β 斑块时,Cx表达上调。而位于新生成的A β 斑块附近的Cx则表达降低。由于A β 斑块随着疾病的发展而积累,所以新生斑块的比例在淀粉样病变后期大幅降低^[19]。因此在AD中后期,Cx的总量升高。这一结果也在AD患者的大脑标本中被证实^[19]。

然而,体外培养的星形胶质细胞受促炎因子(如IL-1 β 、TNF- α)刺激后,Cx43表达降低^[20],这与体内研究结果相矛盾,可能是因为体内斑块周围的炎症网络比体外要复杂得多。并且,体外培养星形胶质细胞Cx的表达是在促炎因子短期(24~48 h)刺激后发生变化;而体内实验中,细胞因子受体因受到长期的刺激而灵敏度降低并导致参与调节Cx表达和相关通道功能的某些内部信号网络解耦连。已有研究表明,此过程是通过TNF- α 信号途径发生的;在AD患者和小鼠模型的海马区,蛋白质DENN/MADD(TNF受体-1的胞内介质)的下调支

持了这一论点^[21,22]。

3 APPswe/PS1dE9 中星形胶质细胞 Cx 的通道功能

星形胶质细胞的 Cx 既可以作为 GJ 又可以作为 HC 发挥作用。在体内的病理条件下,星形胶质细胞通过 GJ 介导的星形胶质细胞网络向远处传递信号的功能保持不变或增强^[23,24]。我们最近的研究利用一种可通过 GJ 的星形胶质细胞选择性摄取的小分子染料 SR101 (sulforhodamine 101),在 9 月龄 APP/PS1 和同龄野生型小鼠的活体脑切片中进行 FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) 实验以检测成年小鼠胶质细胞 GJ 活性^[25]。结果发现在海马区星形胶质细胞中,APP/PS1 小鼠荧光恢复与野生型相同;当加入 GJ 阻断剂甘珀酸后,APP/PS1 小鼠和同龄野生型小鼠中均有 40% 的荧光恢复被抑制。这表明 GJ 功能在 APP/PS1 小鼠中保持不变且不受星形胶质细胞活化的影响^[25]。

在体外进行溴化乙锭 (Ethidium bromide, EtBr) 摄入实验发现, A β 25-35 处理可分别导致星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元中 HC 激活。其中,对 A β 最敏感的是小胶质细胞,其次是星形胶质细胞,最后是神经元。通过利用抑制剂与小鼠敲除模型发现,在小胶质细胞中, Cx43 和 Panx1 HC 会被 A β 25-35 激活;而在星形胶质细胞中,主要是 Cx43 HC 被激活^[7,12,26]。

在最近的研究中,我们通过 EtBr 摄入实验在 9 月龄的 APP/PS1 小鼠活体脑切片中检测到星形胶质细胞 HC 被激活^[27]。并发现星形胶质细胞与 A β 斑块的距离不同时,其表型有所不同。根据与 A β 斑块的接近程度,我们将星形胶质细胞分为“近”和“远”2 个不同的群体。“近”星形胶质细胞是指细胞直接接触斑块,并且 GFAP 信号增强;而“远”星形胶质细胞则远离斑块 (定义为 >50 μ m),且胶质细胞形态处于未活化状态。在不含有 A β 斑块 (包括野生型小鼠和年轻的 APP/PS1 小鼠) 中, EtBr 荧光信号相对较弱,且不能被 HC 阻断剂甘珀酸抑制,说明这些胶质细胞 HC 未开放。而在有大量 A β 斑块的年老 APP/PS1 小鼠中,胶质细胞内的 EtBr 信号明显上调,并且这种现象在“近”星形胶质细胞中最为显著。当用甘珀酸干预时,信号则降低至野生型小鼠组水平,说明此时星形胶质细胞的 HC 被激活,并且“近”组星形胶质细胞的 HC 激活开放的程度高于“远”组^[28]。

有趣的是,虽然星形胶质细胞高表达 Cx43 和 Cx30,但是我们的研究发现只有 Cx43 参与了 APP/PS1 小鼠的星形胶质细胞 HC 激活, Cx30 并未参与。这已经通过使用特异性敲除星形胶质细胞 Cx43 或全身性敲除 Cx30 的 APP/PS1 小鼠进行 EtBr 摄入实验得到证实^[29]。当星形胶质细胞 Cx43 被敲除时,“远”星形胶质细胞的 EtBr 信号会消失,“近”星形胶质细胞还剩下少部分的 EtBr 信号,证明主要是 Cx43 HC 被激活;同时,该少部分 EtBr 信号可被 Panx1 HC 特异性阻断剂完全阻断,表明“近”胶质细胞的 HC 激活开放也可以通过 Panx1 HC 介导。简言之,在 APP/PS1 小鼠的海马区,“远”和“近”星形胶质细胞 Cx43 HC 均被激活,但 Panx1 HC 仅在“近”胶质细胞中有开放,且激活程度明显低于 Cx43 HC。我们进一步的研究结果表明,在 APP/PS1 小鼠中,星形

胶质细胞 Cx43 HC 激活的主要原因是细胞内的高浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 。与此相反,体外实验培养的细胞或活体脑切片中胶质细胞的 Cx43 HC 则主要被促炎症信号激活。

4 APP/PS1 中的星形胶质细胞 Cx/Panx 半通道开放造成神经元功能损伤

在 AD 小鼠模型 APP/PS1 中,星形胶质细胞 HC 激活后对疾病的发展起什么作用和影响? 如上所述,星形胶质细胞的高 $[Ca^{2+}]_i$ 触发 Cx43 HC 开放。而胞外的 Ca^{2+} 再通过开放的 HC 进入胞内使 $[Ca^{2+}]_i$ 维持在高浓度状态,从而形成恶性循环。同时, Cx43 HC 的慢性激活导致谷氨酸的释放^[7,30]。ATP 同样通过 Cx HC 和 Panx HC 释放^[31,32]。在 AD 中,通过 HC 释放的 ATP 可作用于星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元。例如,ATP 可直接作用于神经元嘌呤受体,并且导致神经元细胞内 Ca^{2+} 超载,导致神经元损伤和神经性营养不良^[33]。最近的研究也表明,在神经元中,ATP 也可触发 Panx1 HC 开放使 Ca^{2+} 内流,进而导致神经元死亡^[34]。此外,ATP 转化为腺苷后可调节突触活性发生突触抑制^[35,36],从而参与 AD 中的突触损伤,进而导致结构性神经病变^[33]。但 ATP 转化为腺苷也可能对神经元起到保护作用^[37]。

在 APP/PS1 小鼠中,星形胶质细胞 HC 的慢性激活使 $[Ca^{2+}]_i$ 维持较高浓度水平,进而导致胶质递质持续释放,这表明星形胶质细胞可作为毒性效应的放大器参与神经退行性病变。为了解 AD 中神经元的损伤和病变程度,我们用 RTN3 (reticulon-3) 抗体标记小鼠脑切片中营养不良性神经突^[38]。在 APP/PS1-Cx43KO 和对照 APP/PS1 小鼠的 A β 斑块附近,均检测到 RTN3 阳性的神经突;但是 APP/PS1-Cx43KO 小鼠中的 RTN3 阳性的神经突数量相比同龄的对照 APP/PS1 小鼠显著降低。其次,APP/PS1-Cx43KO 小鼠的海马区神经元中超氧化物水平相比对照明显降低^[39]。这表明,当 Cx43 HC 被阻断时,神经元损伤明显减轻。阻断 Cx43 HC 可以一定程度上减缓 AD 的病理进程。

鉴于星形胶质细胞 HC 在 AD 病程中的重要作用,HC 可能成为治疗 AD 的潜在靶点。目前已知可以使用药物抑制剂、抗体或模拟肽等阻断星形胶质细胞 HC 开放。研究显示,CBX 和甘草酸等药物抑制剂都能有效地抑制 HC 开放。但这些药物往往也会影响星形胶质细胞的 GJ 功能,而 GJ 功能对维持星形胶质细胞网络的稳态和代谢功能有重要的作用。所以最理想的是使用能阻断 HC 但不改变 GJ 功能的药物。如 Cx 特异性抗体或 Panx 模拟多肽可选择性阻断 HC 的通透性^[40]。据报道, Cx43 模拟肽 Gap19 可以在不改变 GJ 的情况下,抑制原代培养和活体海马脑中星形胶质细胞的 HC^[41]。此外,我们选择了一种从智利的 boldo 植物中提取的生物碱 boldine。boldine 能阻断体外培养系膜细胞的 HC^[42],可穿过血脑屏障,无药物毒性作用,并且可以口服。我们的研究表明,boldine 不仅可以像 CBX 一样阻断星形胶质细胞和小胶质细胞的 HC,同时不影响星形胶质细胞的 GJ 功能。APP/PS1 小鼠长期口服 boldine,可以阻断星形胶质细胞 HC 开放,减少胶质递质如谷氨酸和 ATP 的释放,降低星形胶质细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 水平,从而减轻神经元损伤,起到减缓 AD 疾病

进程的作用^[43]。

5 总结与展望

胶质细胞活化为AD等神经退行性疾病的标志性特征之一。在AD中,活化的胶质细胞(包括星型胶质细胞和小胶质细胞)围绕在Aβ斑块周围^[44]。星型胶质细胞的功能变化与Cx紧密相关。最近的研究通过使用AD小鼠模型进一步揭示了AD中星型胶质细胞Cx的表达和功能变化影响了整个疾病的病理进程。

在生理状态下,星形胶质细胞的GJ维持着较高水平。AD小鼠的星形胶质细胞GJ增强或者维持较高水平,增加多种小分子物质的扩散。一方面,大脑皮质中星形胶质细胞的GJ参与了胞内Ca²⁺波的传播,调控了K⁺稳态维持、胞内代谢物质传播、胶质递质传递、血流控制及神经元与胶质细胞之间的相互作用。另一方面,AD中星形胶质细胞的GJ增强可促进葡萄糖代谢。GJ通过提供能量代谢物和稀释谷氨酸等有毒物质,减轻神经损伤^[23]。但由于目前没有针对GJ或HC的特异性阻断剂,很难直接界定胶质细胞GJ在疾病中有益还是有害^[45]。利用Cx基因敲除小鼠并不能直接解决这个问题,因为在这些小鼠中两种通道的功能都受到影响^[45]。与GJ相比,HC在神经元功能损伤中似乎发挥着更重要的作用^[28,46,47]。因此,目前亟需研发一种能选择性靶向胶质细胞或神经元的Cx和Panx,特异性区分GJ和HC的新药物。靶向胶质细胞逐渐成为神经退行性病变的一种替代治疗方法^[48-50],胶质细胞Cx可成为潜在靶点。对星形胶质细胞Cx的综合性研究可更好地理解神经退行性疾病的发病机制和病理过程,具有重要的意义。

参考文献

[1] Giaume C, Koulakoff A, Roux L, et al. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 87-99.

[2] Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, et al. Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 13644-13649.

[3] Söhl G, Maxeiner S, Willecke K. Expression and functions of neuronal gap junctions[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 191-200.

[4] Giaume C, Theis M. Pharmacological and genetic approaches to study connexin-mediated channels in glial cells of the central nervous system[J]. *Brain Res Rev*, 2010, 63: 160-176.

[5] Nagy JJ, Dudek FE, Rash JE. Update on connexins and gap junctions in neurons and glia in the mammalian nervous system[J]. *Brain Res Rev*, 2004, 47(1-3): 191-215.

[6] Theis M, Söhl G, Eiberger J, et al. Emerging complexities in identity and function of glial connexins[J]. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 188-195.

[7] Ye Z, Wyeth MS, Baltan-Tekko S, et al. Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release[J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 3588-3596.

[8] Orellana JA, Sáez PJ, Shoji KF, et al. Modulation of brain hemichannels and gap junction channels by pro-inflammatory agents and their possible role in neurodegeneration[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 369-399.

[9] Karpuk N, Burkovetskaya M, Fritz T, et al. Neuroinflammation leads to region-dependent alterations in astrocyte gap junction communication and hemichannel activity[J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 414-425.

[10] Garre JM, Yang G, Bukauskas FF, et al. FGF-1 triggers pannexin-1 hemichannel opening in spinal astrocytes of rodents and promotes inflammatory responses in acute spinal cord slices[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 4785-4801.

[11] Yi C, Mei X, Ezan P, et al. Astroglial connexin43 contributes to neuronal suffering in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1691-1701.

[12] Shijie J, Takeuchi H, Yawata I, et al. Blockade of glutamate release from microglia attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 217: 87-92.

[13] Almad AA, Doreswamy A, Gross SK, et al. Connexin 43 in astrocytes contributes to motor neuron toxicity in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Glia*, 2016, 64: 1154-1169.

[14] Chen G, Park C, Xie R, et al. Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late-phase neuropathic pain in mice[J]. *Brain*, 2014, 137: 2193-2209.

[15] Tiiman A, Palumaa P, Tõugu V. The missing link in the amyloid cascade of Alzheimer's disease - Metal ions[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62: 367-378.

[16] Fuller S, Münch G, Steele M. Activated astrocytes: a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 9: 1585-1594.

[17] Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2: 679-689.

[18] Mei X, Ezan P, Giaume C, et al. Astroglial connexin immunoreactivity is specifically altered at β-amyloid plaques in β-amyloid precursor protein/presenilin1 mice[J]. *Neuroscience*, 2010, 171: 92-105.

[19] Nagy JJ, Li W, Hertzberg EL, et al. Elevated connexin43 immunoreactivity at sites of amyloid plaques in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 1996, 717: 173-178.

[20] Mème W, Calvo C, Froger N, et al. Proinflammatory cytokines released from microglia inhibit gap junctions in astrocytes: potentiation by β-amyloid[J]. *FASEB J*, 2006, 20: 494-496.

[21] Rossi D, Brambilla L, Valori CF, et al. Defective tumor necrosis factor-α-dependent control of astrocyte glutamate release in a transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 42088-42096.

[22] Del Villar K, Miller CA. Down-regulation of DENN/MADD, a TNF receptor binding protein, correlates with neuronal cell death in Alzheimer's disease brain and hippocampal neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 4210-4215.

[23] Allaman I, Gavillet M, Belanger M, et al. Amyloid-aggregates cause alterations of astrocytic metabolic phenotype: impact on neuronal viability[J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 3326-3338.

[24] Cruz NF, Ball KK, Dienel GA. Astrocytic gap junctional communication is reduced in amyloid-β-treated cultured astrocytes, but not in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *ASN Neuro*, 2010, 2: N20100017.

[25] Yi C, Teillon J, Koulakoff A, et al. Monitoring gap junctional communication in astrocytes from acute adult mouse brain slices using the gap-FRAP technique[J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 303: 103-113.

[26] Talantova M SSZX. Aβeta induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: E2518-27.

[27] Giaume C, Orellana JA, Abudara V, et al. Connexin-based channels in astrocytes: how to study their properties[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 814: 283-303.

[28] Yi C, Mei X, Ezan P, et al. Astroglial connexin43 contributes to neuronal suffering in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1691-1701.

[29] Meyer-Luehmann M, Spires-Jones TL, Prada C, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2008, 451: 720-724.

[30] Stridh MH, Tranberg M, Weber SG, et al. Stimulated efflux of amino acids and glutathione from cultured hippocampal slices by omission of extracellular calcium[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 10347-10356.

[31] Kang J, Kang N, Lovatt D, et al. Connexin 43 hemichannels are

permeable to ATP[J]. J Neurosci, 2008, 28: 4702-4711.

[32] Iglesias R, Dahl G, Qiu F, et al. Pannexin 1: the molecular substrate of astrocyte “hemichannels”[J]. J Neurosci, 2009, 29: 7092-7097.

[33] Herati AS, Pastuszak AW. Aβ plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks[J]. Sex Med Rev, 2016, 4: 85-94.

[34] Orellana JA, Hernández DE, Ezan P, et al. Hypoxia in high glucose followed by reoxygenation in normal glucose reduces the viability of cortical astrocytes through increased permeability of connexin 43 hemichannels[J]. Glia, 2010, 58: 329-343.

[35] Orellana JA, Sáez PJ, Shoji KF, et al. Modulation of brain hemichannels and gap junction channels by pro-inflammatory agents and their possible role in neurodegeneration[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11: 369-399.

[36] Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information[J]. Trends Neurosci, 2009, 32: 421-431.

[37] Lin JHC, Lou N, Kang N, et al. A Central role of connexin 43 in hypoxic preconditioning[J]. J Neurosci, 2008, 28: 681-695.

[38] Meyer-Luehmann M, Spies-Jones TL, Prada C, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-β plaques in a mouse model of Alzheimer’s disease[J]. Nature, 2008, 451: 720-724.

[39] Ma T, Du X, Pick JE, et al. Glucagon-like peptide-1 cleavage product GLP-1(9-36) amide rescues synaptic plasticity and memory deficits in Alzheimer’s disease model mice[J]. J Neurosci, 2012, 32: 13701-13708.

[40] Sáez PJ, Orellana JA, Vega-Riveros N, et al. Disruption in connexin-based communication is associated with intracellular Ca2+ signal alterations in astrocytes from Niemann-Pick Type C mice[J]. PLoS ONE, 2013, 8: e71361.

[41] Abudara VN, Bechberger J, Freitas-Andrade M, et al. The connexin43 mimetic peptide Gap19 inhibits hemichannels without altering gap junctional communication in astrocytes[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 306.

[42] Hernández-Salinas R, Vielma AZ, Arismendi MN, et al. Boldine prevents renal alterations in diabetic rats[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 1-12.

[43] Yi C, Ezan P, Fernández P, et al. Inhibition of glial hemichannels by boldine treatment reduces neuronal suffering in a murine model of Alzheimer’s disease[J]. Glia, 2017, 65: 1607-1625.

[44] Selkoe DJ. Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer’s disease[J]. Annu Rev Cell Biol, 1994, 10: 373-403.

[45] Giaume C, Theis M. Pharmacological and genetic approaches to study connexin-mediated channels in glial cells of the central nervous system[J]. Brain Res Rev, 2010, 63: 160-176.

[46] Orellana JA, Froger N, Ezan P, et al. ATP and glutamate released via astroglial connexin 43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels[J]. J Neurochem, 2011, 118: 826-840.

[47] Froger N, Orellana JA, Calvo C, et al. Inhibition of cytokine-induced connexin43 hemichannel activity in astrocytes is neuroprotective[J]. Mol Cell Neurosci, 2010, 45: 37-46.

[48] Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2: 679-689.

[49] Escartin C, Bonvento G. Targeted activation of astrocytes: a potential neuroprotective strategy[J]. Mol Neurobiol, 2008, 38: 231-241.

[50] Rempe DA, Nedergaard M. Targeting glia for treatment of neurological disease[J]. Neurotherapeutics, 2010, 7: 335-337.

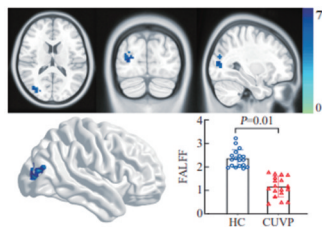
·消息·

更正

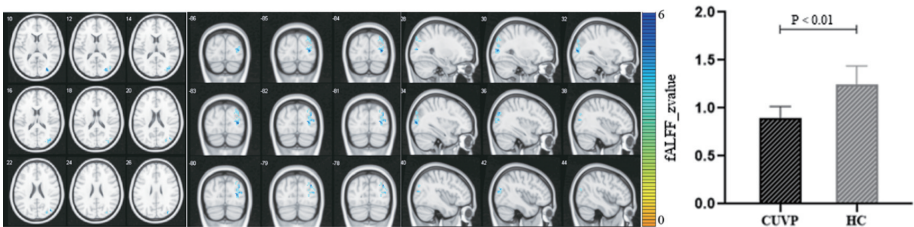
刊登于本刊的论著: 司丽红, 李哲元, 李响, 李康之, 凌霞, 申博, 杨旭. 慢性单侧前庭病变患者静息态自发脑功能改变的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(6): 334-336, 346. 收稿日期应为“2021-05-10”, 特此更正。

更正

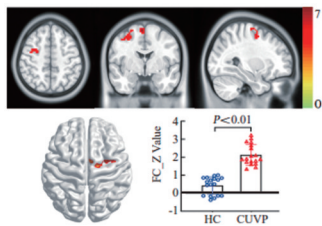
刊登于本刊论著: 司丽红, 李哲元, 李响, 李康之, 凌霞, 申博, 杨旭. 慢性单侧前庭病变患者静息态自发脑功能改变的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(6): 334-336, 346. 作者图片上传错误, 现更正如下: 原图1更改为新图1; 原图2更改为新图2, 特此更正。



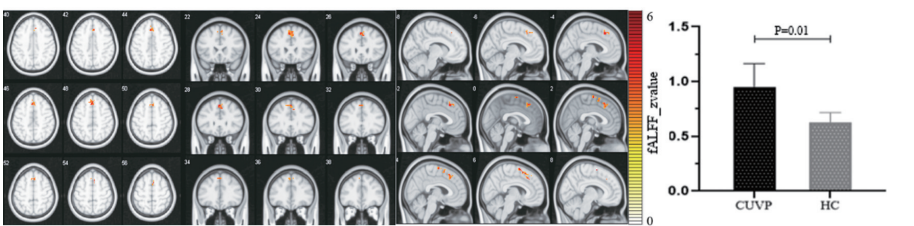
原图1



新图1



原图2



新图2