

水通道:从结构到功能

杨春章 李卉丽 刘爽 于常海

自 1966 年证实脂质双分子层能够通透水分子以来,被动扩散一直被认为是水通透生物膜结构的惟一方式^[1]。然而在一些水代谢旺盛的组织中,水穿透细胞膜的速度明显高于经过脂质双分子层被动扩散的速度,这一现象暗示了水分子高速转运形式的存在。1991 年,Agre 等^[2]第一次证明了水通道的存在,确认了其通透水分子的功能,并将其发现的通道命名为水通道蛋白-1(AQP1)。由于水通道的发现解答了生理学领域中一个悬而未决的难题,Peter Agre 被授予 2003 年诺贝尔化学奖。迄今为止,共有 200 余种水通道蛋白在不同物种中被发现,其中至少 13 种水通道亚型存在于哺乳动物体内(表 1)。水通道蛋白在机体水平衡和内稳态的维持中发挥重要作用。水通道蛋白的发现,无疑开辟了水分子转运研究的新领域,并为基础研究、药物研发提供了新方向。

表 1 水通道蛋白的组织分布以及可通透的物质

AQP 亚型	可通透的物质	组织分布
AQP0 ^[13]	水分子	眼
AQP1 ^[13]	水分子	红细胞,肾脏,肺,血管内皮,脑,眼
AQP2 ^[13]	水分子	肾脏
AQP3 ^[13]	水分子,甘油,尿素	肾脏,皮肤,肺,眼,结肠
AQP4 ^[13]	水分子	脑,肌肉,肾脏,肺,胃,小肠
AQP5 ^[13]	水分子	唾液腺,泪腺,汗腺,肺,角膜
AQP6 ^[13]	水分子,硝酸根离子,氯离子	肾脏
AQP7 ^[13]	水分子,甘油,尿素,亚硝酸盐	脂肪组织,肾脏,睾丸
AQP8 ^[13]	水分子	睾丸,肾脏,肝脏,胰腺,小肠,结肠
AQP9 ^[13]	水分子,甘油,尿素,亚硝酸盐	肝脏,白细胞,脑,睾丸
AQP10 ^[13]	水分子,甘油,尿素	小肠
AQP11 ^[10]	水分子	睾丸,肾脏,肝脏
AQP12 ^[10]	水分子	胰腺

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30270426,30470543);北京市自然科学基金资助项目(7032026,7051004)

作者单位:100083 北京大学神经科学研究所 教育部神经科学重点实验室 北京大学医学部基础医学院神经生物学系

通讯作者:于常海,Email:achy@bjmu.edu.cn

一、水通道蛋白的结构

水通道蛋白是一类高度保守的蛋白,各种亚型之间具有非常相似的蛋白序列及三维结构。目前对水通道结构的研究均以 AQP1 这一亚型作为模型。序列分析表明,AQP1 由一条肽链组成,其 N-末端及 C-末端均位于细胞膜的胞质侧^[3]。肽链中含有 6 个串联的疏水跨膜区,这些跨膜区富含 α 螺旋,缺少 β 折叠结构,并且由 5 条襻环相连(A-E loop)^[2,4]。水通道蛋白嵌于脂质双分子层中,A、C、E 襻位于胞外区,B、D 襻环位于胞内区(图 1)。对于水通道的三维结构及其完成水通透功能的机理的解释存在颇多争议,其中,“沙漏”模型^[5]是一种广为接受的解释:连接跨膜区的 B、E 两襻折返穿入脂质双分子层,并且分别与邻近的跨膜区形成半个孔道(hemipore-1,2),彼此对称分布,由此构成一条狭窄的分子通道^[6]。B、E 两襻含有高度保守的氨基酸序列,其中的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(Asn-Pro-Ala, NPA)序列是大部分水通道中构成孔道中心的序列,这个特异的序列在三维结构上位于通道的核心^[5]。Preston 等^[7]发现,两个 NPA 序列在空间上围绕通道中轴呈点对称分布。这种典型的构象在水通道蛋白所有亚型及同源蛋白中均被发现^[8,9]。然而在最新发现的 AQP11、AQP12 亚型中仅含有一个 NPA 序列,通道的另一侧则分别由天冬酰胺-脯氨酸-半胱氨酸(Asn-Pro-Cys, NPC)和天冬酰胺-脯氨酸-苏氨酸(Asn-Pro-Thr, NPT)的氨基酸序列组成^[10]。

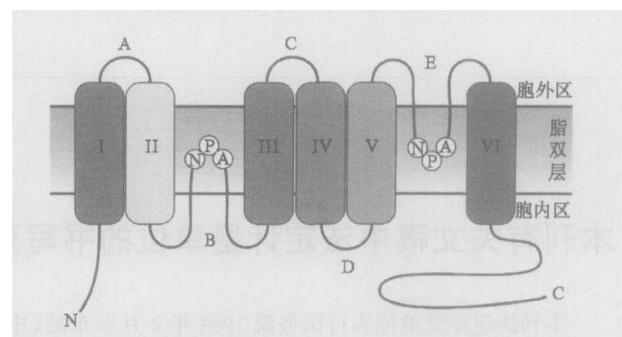


图 1 水通道的分子结构。水通道为六次跨膜的内在蛋白,由一条肽链构成,N-末端和 C-末端均位于细胞内部。六个疏水跨膜区(I-VI)彼此串联,由五条襻(A-E)连接。B、E 两襻上含有天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸序列(NPA),折返入脂双层形成孔道中心区域

冰冻蚀刻和电镜技术对红细胞上 AQP1 的研究表明,水通道蛋白主要以同源四聚体的形式存在^[11]。与一般的离子通道不同,这四个亚单位并非环绕形成水通透的孔道,而是每个亚单位均独立构成孔道结构,并且可以完成水通透等生

理功能^[12]。

二、水通道的生物学特性

通透水分子被认为是水通道的主要功能,然而对于水通道的透水能力却存在很大争议。Agre 等^[13]的研究表明,单个水通道具有非常强的双向通透水分子的能力,这种通透性可以达到脂质双分子层的 10 到 100 倍。然而, Kimelberg^[14]则认为,尽管水通道能够介导水分子的被动转运,但对于整体细胞膜而言,水通道对水的通透能力依然小于质膜。因此水通道的存在可能从功能上限制了水分子快速跨膜迁移的过程。但目前主流的观点仍然认为水通道是一种高度通透水分子的通道蛋白。

免疫染色的方法证实,水通道蛋白在不同的组织中呈极性分布。如在血脑屏障中, AQP4 特异的分布于星形胶质细胞足板和脑血管接触面上。水通道特定细胞定位的结构基础一直受到关注。序列分析表明,水通道蛋白 C-末端含有的 Ser-X-Val 序列,可能与 PDZ (Drosophila discs large protein, and the zona occludens protein 1) 结构域存在相互作用,从而对通道蛋白的膜定位和锚定起到重要作用^[15]。有研究显示,在不同细胞(骨骼肌肌浆网、星形胶质细胞)中均发现 α -syntrophin 的 PDZ 结构域对于 AQP4 的定位起到关键作用^[16]。也有研究者也指出, PDZ 结构域可能只针对特定的膜结构产生定位和锚定; Nakahama 等^[15]提出水通道蛋白 C-末端的 46 个氨基酸残基对水通道的膜定位有更重要的意义,这 46 个氨基酸残基中的 Val²⁷⁶-Val-His-Val-Ile²⁸⁰ 序列组成了一个疏水区域,对通道的定位及锚定过程最为重要。

水通道蛋白对水的作用不仅仅限于细胞外膜,水通道在细胞内定位以及对亚细胞器的调控作用也逐渐受到人们关注。肾脏系膜细胞内的 AQP6 蛋白发现主要存在于胞质,以囊泡形式贮存于细胞内部。2005 年, Calamita 等^[17]对大鼠肝细胞进行研究,首次发现 AQP8 定位于线粒体内膜 (IMM),并且行使转运水分子的功能。线粒体的容量变化影响到呼吸电子传递链及细胞凋亡等过程, IMM 是线粒体腔和胞质之间水及溶质分子转运的主要屏障^[18]。研究表明大鼠肝细胞内, AQP8 主要表达于 IMM 上,并且呈现极强的水通透能力,然而在线粒体外膜 (OMM) 及胞质中则很少有 AQP8 的分布。基于这一发现, Calamita 等推测 AQP8 可能独立完成了“渗透运输孔复合体”(PTPC)的功能,从而介导了线粒体内外水分子的快速转运。尽管这一假说仍需考证,但对于水通道蛋白的细胞内定位及亚细胞水平功能的研究将是今后这一领域研究的热点。

三、水通道蛋白的调节和转运

器官、组织内水转运的调节对于维持机体内稳态有着重要意义,在肾脏等水代谢旺盛的组织中,水通道蛋白的转运调控维持了水代谢的稳定^[19-22]。目前主要认为 pH 值高低参与水通道开放与关闭的调节,细胞骨架参与水通道细胞内囊泡的转运,水通道蛋白 C-末端的磷酸化对其活性也具有调节作用。

对于水通道蛋白结构的研究表明,一些水通道亚型存在

结构上对 pH 值敏感的区域, pH 值的变化可以影响这些区域,并由此调节这些通道亚型的开放和关闭。例如 AQP3 在中性条件下可以通透水和甘油,但在 pH 值 < 6 的条件下通道关闭^[23]。AQP6 则在 pH 值 < 5.5 的时候发生构象变化,通道开放并选择性通透水分子和氯离子^[24]。

对于水通道胞质转运的问题,人们对于 AQP2 的研究最为深入。Katsura 等^[25]首次发现,在多种细胞中,加压素可以促使 AQP2 由胞质小泡转运至胞膜。目前加压素对 AQP2 调节这一途径已经比较清楚:当加压素受体与配体结合后,通过 G 蛋白途径激活 PKA 通路,使得 AQP2 蛋白 C 末端第 256 位的丝氨酸 (serine-256) 磷酸化,带有磷酸化 AQP2 的胞内小泡能够向细胞膜的定向运输^[26]。在 AQP2 的转运过程中,细胞骨架分子起到了重要作用; Brown 等^[27]发现,囊泡的运输过程涉及到微管蛋白和微丝蛋白的协同作用,并且这些细胞骨架的功能同样影响到囊泡的出胞过程。加压素介导的 AQP2 分子转运被认为是一种调控 AQP2 水平的急性形式,但是这一转运过程的机理尚不明确。

四、泌尿系统中的水通道

肾脏一直是水通道研究的热点器官之一,含有数量最多的水通道亚型。迄今为止,已经有 AQP1、AQP2、AQP3、AQP4、AQP6、AQP7、AQP8 等 7 种水通道亚型在肾脏内被发现,它们的功能逐渐被人们认识。

肾脏调节水平衡的功能是维持正常血液成分的重要因素。目前认为,加压素介导的 AQP2 分子转位模型是肾脏调节水通透功能的短期调节方式^[25]。但在慢性水潴留这一病理条件下,肾脏的浓缩功能同样受到限制,水通道蛋白的长期调控可能同样具有重要意义。在水潴留以及脱水后重新摄水的条件下,肾脏 AQP2 表达明显下调,这一过程中 AQP2 mRNA 水平的改变非常迅速,但 AQP2 蛋白水平的改变速度相对非常缓慢。Hasler 等^[28]对这一现象作出了解释,提出 AQP2 的长期调控是通过转录后调控实现的。

五、呼吸系统的水通道

迄今为止,在呼吸系统中共发现 4 种水通道蛋白亚型: AQP1、AQP3、AQP4、AQP5。呼吸系统内的水通道蛋白在生理和病理状态下发挥着重要的功能。

新生哺乳动物肺内羊水的清除一直难以得到合理解释。研究表明,肺脏中的水通道在出生后清除羊水的过程中发挥了重要的作用。在大鼠模型中,胎肺内 AQP1 在妊娠晚期开始表达,并且出生后在胎儿期和成年期均受到皮质激素的调控^[29]。AQP5 在出生后短时间内开始表达,但不受固醇类激素的调控^[30]。肺内 AQP1 和 AQP5 在成年动物中均维持高表达水平,并且可能行使一定的保护功能,防止呼吸道受到外界机械损伤^[31]。AQP4 的表达在出生后持续性上升,并且这一过程可由皮质激素和 β 肾上腺素受体激动剂上调^[24]。水通道在出生前后的表达上调,暗示着新生儿肺脏羊水吸收的过程与水通道蛋白密切相关。

在疾病模型下,呼吸系统水通道的功能也逐渐受到重视。Towne 等^[32]发现小鼠在被腺病毒感染后会出现 AQP1、

AQP5 表达水平的显著下降,并且这两种蛋白集中在远离受到感染的区域,肺脏整体湿-干比也显著性上升。这种水通道改变区域与病灶不重合的现象,暗示水通道表达水平下调可能会限制感染区域进一步增大。AQP 在病理状态下的功能并不明确, Towne 等的发现为探索水通道蛋白在病理状态下的表达和功能改变提供了一条可行之路。

六、中枢神经系统中的水通道

在中枢神经系统内存在着广泛的水通道分布。在生理条件下,脑内水通道蛋白主要参与血脑屏障的构建、脑脊液的形成等过程,也有观点认为水通道可能参与脑能量代谢。Yamamoto 等^[33]对脑内水通道分布进行研究后指出, AQP3、AQP5、AQP8 mRNA 存在于神经元内; AQP3、AQP4、AQP5、AQP8 和 AQP9 mRNA 则存在于星形胶质细胞。但 Badaut 等^[34]发现, AQP9 在儿茶酚胺能神经元中也存在很高表达; 而少突胶质细胞内则含有 AQP8 mRNA。小胶质细胞内则发现有 AQP4 表达, 并可能与小胶质细胞激活相关^[35]。Dolman 等^[36]进一步证实脑导水管内皮细胞中也存在 AQP1 mRNA。目前对于水通道其他亚型在脑内的分布情况则没有报道。目前对于脑内水通道的功能研究多集中在 AQP4 这一亚型上。

血脑屏障(BBB)在中枢神经系统(CNS)中扮演极其重要的作用,这一屏障能够调节 CNS 的水运输、水代谢,并且参与限制血浆中溶质分子进入神经系统、维持脑脊液生成、代谢等重要过程^[37]。胶质细胞是血脑屏障的重要组成部分,胶质细胞的足板(endfeet)包绕脑内毛细血管,维持血脑屏障结构的完整性。AQP4 在星形胶质细胞中表达最为丰富^[38],并被证实介导跨越血脑屏障的水分子运输(图 2)。研究表明,在 AQP4 的 C-末端存在三个氨基酸的特异序列,这一特殊结构可以与 α -syntrophin 蛋白的 PDZ 结构域相结合,这对于 AQP4 在星形胶质细胞足板上定位的过程具有决定作用^[16]。

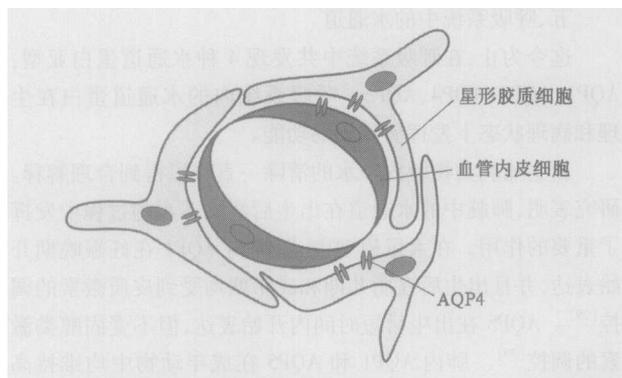


图 2 AQP4 在星形胶质细胞中的定位。星形胶质细胞的足板围绕脑血管,形成闭合的管道结构。AQP4 特异性的分布于足板面向血管内皮的细胞膜上,并由此调节大脑水平衡和水代谢

近年来, AQP4 在发育阶段的转录、表达及功能逐渐受到关注。2001 年, Nico 等^[39]通过大量鸡胚实验,对发育过程中

的 AQP4 表达及其与血脑屏障的关系进行研究。结果表明, AQP4 mRNA 水平在胚胎发育第 9 天表达明显上调,但 AQP4 蛋白水平维持在基线。对第 20 天胚胎进行检测,发现 AQP4 蛋白水平达到峰值,并且一直持续在较高水平。不仅如此, AQP4 在发育中的表达水平与血管内皮分化、血管周围组织成型等过程相平行。以上结果表明,胶质细胞发育成熟以及血脑屏障结构功能的建立与 AQP4 的表达调控密不可分。

AQP9 是另一种脑内重要的水通道亚型。在黑质、孤束核和大脑皮层中均发现存在有 AQP9 mRNA,其中黑质和孤束核的 AQP9 mRNA 水平高于大脑皮层。AQP9 通道蛋白主要在白质中的星形胶质细胞中发现,并且在伸长细胞(tanycyte)、小脑皮层分子层内的 Bergmann 胶质细胞、脑导水管等结构中发现。研究表明, AQP9 也存在于特定类别的神经元,如儿茶酚胺能神经元。这种神经元虽然不直接参与渗透压的调节,但是神经元与 AQP9 的共定位现象暗示着水通道可能同时参与脑能量代谢的过程^[40]。

早在 1975 年, Fishman^[41]指出水代谢的紊乱是脑损伤、卒中及其他脑疾病中重要的伤害因素。在病理情况下,中枢神经系统水代谢紊乱会导致非常严重的后果,其中以脑水肿最为典型。脑水肿会直接引起颅内压增高,脑灌注不足,最终导致脑疝甚至死亡。因此,疾病状态下的中枢神经系统内的水代谢一直受到极大关注,人们对于生理及病理条件下神经系统水代谢的研究一直没有停止,水通道的出现无疑为这一领域指明了新的方向。

脑水肿和脑梗死过程中的水通道蛋白功能改变是水通道研究领域内比较完善的方向。Badaut 等^[42]发现,在缺血缺氧后,梗死灶周围组织内 AQP9 表达水平显著升高。这可能暗示了水通道在病理条件可以清除细胞外液内过多的甘油和乳酸盐,从而维持神经系统内环境的稳定,限制梗死灶的发展。但这一过程中水通道的调节机制并不明确。直到 2003 年, Arima 等^[43]利用甘露醇模拟高渗透压环境,通过离体和在体的实验证实了 AQP4 和 AQP9 水平的升高。排除从头合成的可能后, AQP4、AQP9 蛋白水平的升高被证明是由 MAPK 通路激活,并直接由 p38 MAPK 通路,而不是 ERK 及 JNK 通路调节的。

国内研究者对于神经系统内水通道蛋白的功能研究也有大量报道。如李燕华等^[44]通过低渗透压处理,证实 AQP4 的表达与渗透压变化直接相关。代大伟等^[45]则通过局部亚低温处理,成功地抑制了脑出血模型下 AQP4 的表达。国内专家对于脑水肿、脑损伤过程中水通道功能调控的研究成果已经相当丰硕,必将对脑水肿的治疗提供新的理论基础,为脑水肿的治疗提示新的药物靶点。

水通道蛋白在脑肿瘤细胞中的研究已经逐渐成为一大热点。Saadoun 等^[46]对脑肿瘤细胞进行研究后发现, AQP1 除了行使水通透的功能,还与血管形成、肿瘤转移等过程密切相关。Saadoun 等的发现提示水通道家族除了通透水分子之外,还可能参与细胞运动的过程。不仅如此,针对水通道蛋白的药物研发可能为肿瘤治疗提供新的方向。

长期以来,是否存在介导水分子转运的蛋白一直是生理学领域一个悬而未决的谜题。Agre 等的工作对这一问题作出了一定程度的解答,然而对于水通道功能的研究仍然需要进一步探索。今后的研究工作仍将围绕着几个问题而进行:在生理状态下,水通道结构和功能的关系尚不明确,水通道如何选择性地通透水分子和某些离子仍需要研究探索。现有研究对于水通道调控的信号传导通路认识十分有限,在不同细胞中寻找调节水通道表达水平和功能活性的机制将具有一定意义。病理情况下,脑水肿的后果是细胞水肿最为严重的结果,研究星形胶质细胞水通道调控的方式将可以提供新的药物靶点,并且可能寻找到治疗脑水肿的新方法。肿瘤细胞中的水通道的功能刚刚被阐明,水通道可能成为肿瘤药物治疗的新靶点。

志谢 感谢北京大学药理学系李学军教授对本文的指导与审定

参 考 文 献

- Huang C, Thompson TE. Properties of lipid bilayer membranes separating two aqueous phases: water permeability. *J Mol Biol*, 1966, 15: 539-554.
- Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88: 11110-11114.
- Shi LB, Skach WR, Ma T, et al. Distinct biogenesis mechanisms for the water channels MIWC and CHIP28 at the endoplasmic reticulum. *Biochemistry*, 1995, 34: 8250-8256.
- Jung JS, Preston GM, Smith BL, et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP, The hourglass model. *J Biol Chem*, 1994, 269: 14648-14654.
- Jung JS, Bhat RV, Preston GM, et al. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91: 13052-13056.
- Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The Aquaporins, Blueprints for cellular plumbing system. *J Biol Chem*, 1998, 273: 14659-14662.
- Preston GM, Jung JS, Guggino WB, et al. The mercuro-sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel. *J Biol Chem*, 1993, 268: 17-20.
- Agre P, Preston GM, Jung JS, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol*, 1993, 265: F463-F476.
- Knepper MA. The aquaporin family of molecular water channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91: 6255-6258.
- Morishita Y, Sakube Y, Sasaki S, et al. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: aquaporin superfamily (superaquaporins): expansion of aquaporins restricted to multicellular organisms. *J Pharmacol Sci*, 2004, 96: 276-279.
- Nielsen S, Froklier J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev*, 2002, 82: 205-244.
- Smith BL, Agre P. Erythrocyte Mr 28000 transmembrane protein exists as a multisubunit oligomer similar to channel proteins. *J Biol Chem*, 1991, 266: 6407-6415.
- Agre P, King LS, Yasui M, et al. Aquaporin water channels - from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol*, 2002, 542: 3-16.
- Kimelberg HK. Astrocytic swelling in cerebral ischemia as a possible cause of injury and target for therapy. *Glia*, 2005, 50: 389-397.
- Nakahama K, Fujioka A, Nagano M, et al. A role of the C-terminus of aquaporin 4 in its membrane expression in cultured astrocytes. *Genes Cells*, 2002, 7: 731-741.
- Hung AY, Sheng M. PDZ domains: structural modules for protein complex assembly. *J Biol Chem*, 2002, 277: 5699-5702.
- Calamita G, Ferri D, Gena P, et al. The inner mitochondrial membrane has aquaporin-8 water channels and is highly permeable to water. *J Biol Chem*, 2005, 280: 17149-17153.
- Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol*, 2000, 10: 369-377.
- Agre P, Brown D, Nielsen S. Aquaporin water channels: unanswered questions and unresolved controversies. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, 7: 472-483.
- Fushimi K, Marumo F. Water channels. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995, 4: 392-397.
- Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, et al. CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol*, 1993, 120: 371-383.
- Sabolic I, Valenti G, Verbavatz JM, et al. Localization of the CHIP28 water channel in rat kidney. *Am J Physiol*, 1992, 263: C1225-C1233.
- Zeuthen T, Klaerke DA. Transport of water and glycerol in aquaporin 3 is gated by H⁺. *J Biol Chem*, 1999, 274: 21631-21636.
- Yasui M, Hazama A, Kwak TH, et al. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature*, 1999, 402: 184-187.
- Katsura T, Verbavatz JM, Farinas J, et al. Constitutive and regulated membrane expression of aquaporin 1 and aquaporin 2 water channels in stably transfected LLC-PK1 epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 7212-7216.
- Kuwahara M, Fushimi K, Terada Y, et al. cAMP-dependent phosphorylation stimulates water permeability of aquaporin-collecting duct water channel protein expressed in *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem*, 1995, 270: 10384-10387.
- Brown D, Katsura T, Gustafson CE. Cellular mechanisms of aquaporin trafficking. *Am J Physiol*, 1998, 275: F328-F331.
- Hasler U, Nielsen S, Feraille E, et al. Post-Transcriptional Control of Aquaporin-2 Abundance by Vasopressin in Renal Collecting Duct Principal Cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290: F177-F187.
- King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. *J Clin Invest*, 1996, 97: 2183-2191.
- King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporins in complex tissues. I. Developmental patterns in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol*, 1997, 273: C1541-C1548.
- Raina S, Preston GM, Guggino WB, et al. Molecular cloning and characterization of an aquaporins cDNA from salivary, lacrimal, and respiratory tissues. *J Biol Chem*, 1995, 270: 1908-1912.
- Towne JE, Harrod KS, Krane CM, et al. Decreased expression of aquaporin (AQP) 1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22: 34-44.
- Yamamoto N, Yoneda K, Asai K, et al. Alterations in the expression of the AQP family in cultured rat astrocytes during hypoxia and reoxygenation. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 90: 26-38.
- Badaut J, Regli L. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience*, 2004, 129: 971-981.
- Tomas-Camardiel M, Venero JL, de Pablos RM, et al. In vivo expression of aquaporin-4 by reactive microglia. *J Neurochem*, 2004, 91: 891-899.
- Dolman D, Drndarski S, Abbott NJ, et al. Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger RNA in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture. *J Neurochem*, 2005, 93: 825-833.
- Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci*, 1998, 18: 2506-2519.
- Nielsen S, Chou CL, Marples D, et al. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of

- aquaporin - CD water channels to plasma membrane. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 92: 1013-1017.
- 39 Nico B, Frigeri A, Nicchia GP, et al. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier. J Cell Sci, 2001, 114: 1297-1307.
- 40 Badaut J, Petit JM, Brunet JF, et al. Distribution of aquaporin 9 in the adult rat brain: preferential expression in catecholaminergic neurons and in glial cells. Neuroscience, 2004, 128: 27-38.
- 41 Fishman RA. Brain edema. N Engl J Med, 1975, 293: 706-711.
- 42 Badaut J, Hirt L, Granziera C, et al. Astrocyte-specific expression of aquaporin-9 in mouse brain is increased after transient focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21: 477-482.
- 43 Arima H, Yamamoto N, Sobue K, et al. Hyperosmolar mannitol simulates expression of aquaporins 4 and 9 through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in rat astrocytes. J Biol Chem, 2003, 278: 44525-44534.
- 44 李燕华, 孙善全. 低渗液对星形胶质细胞水通道蛋白-4 表达的影响. 中华医学杂志, 2004, 84: 496-501.
- 45 代大伟, 王德生, 李克深. 局部亚低温对大鼠脑出血后水通道蛋白-4 表达的影响. 中华医学杂志, 2006, 86: 906-910.
- 46 Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. Nature, 2005, 434: 786-792.

(收稿日期: 2005-12-21)

(本文编辑: 朱璐)

第三届全国前列腺疾病综合诊治新进展学术研讨会征文通知

为了进一步提高我国前列腺疾病的综合治疗水平, 中华医学会中华医学杂志编辑委员会、第三军医大学大坪医院决定, 于 2006 年 9 月 22 日—24 日在美丽的山城重庆联合召开“第三届全国前列腺疾病综合诊治新进展学术研讨会”, 会上将有数位国内外前列腺疾病领域的著名专家进行专题讲座, 现将征文通知如下:

一、征文内容

1. 有关前列腺癌早期发现, 早期诊断(包括前列腺癌流行病学、影像学、病理组织学、细胞学、分子生物学及癌标志物和相关生化学标志物等)的新方法、新经验。
2. 有关良性前列腺增生与前列腺癌临床治疗(包括手术、腔内治疗、射频、热疗、化疗、放疗、免疫疗法、高能聚焦超声、生物治疗、内分泌治疗等)新技术与新方法。
3. 有关前列腺炎的早期诊断、鉴别诊断(包括临床、实验室、细胞学诊断等)的新经验、新方法、新技术以及各种类型前列腺炎的治疗新进展。

4. 前列腺疾病与人类不育及性功能关系的研究进展。

二、征文要求

1. 以上基础与临床研究内容均可总结成论文, 并未公开发表。请寄论文全文(3500 字左右)及摘要(800 字以内)各一份, A4 纸小 4 号字打印, 加盖单位公章, 于 2006 年 9 月 1 日前, 寄北京东四西大街 42 号中华医学杂志编辑部陈新石收(邮政编码: 100710), 联系电话: 010-85158201, 传真: 010-85158355。电子信箱: chenxinshi@263.net。或请寄往: 重庆市第三军医大学大坪医院泌尿外科 孙中义收(邮政编码: 400042)。

2. 所有人选论文将编入中华医学会编委会编写的《前列腺疾病诊治专集》, 参会者将获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。

中华医学会中华医学杂志编委会
重庆市第三军医大学大坪医院
2006 年 2 月 18 日

2006 年《临床营养支持的应用与研究》继续医学教育高级学习班通知

临床营养支持是 21 世纪现代外科的重要进展之一。自 1997 年始, 国际著名普通外科专家、医学教育家黎介寿院士承办国家 I 类继续医学教育项目《临床营养支持的应用与研究》高级学习班。他立足于医学发展前沿, 融医疗、教学与科研为一体, 更新教学观念, 深化教学改革, 改善教学条件, 完善培养规划, 通过举办短期培训班、专题讲座、巡回讲学、召开学术会议、接收进修生、召开卫星电视电话会议等形式培训学员 15 600 人次。85% 的人员已成为我国临床营养支持界的骨干, 大部分学员在所在医院成立了营养支持学组。参加学习的人员有四个显著的变化: 一是学历逐年提高, 二是职务逐年上升, 三是年龄逐年降低, 四是来源广泛, 层次多样。教育面之广, 人数之众、层次之多在国内同类学科中均

处于领先地位。

由于在培养《临床营养支持的应用与研究》成绩显著, 该成果被评为南京大学教学成果特等奖和江苏省高等教育省级教学成果一等奖, 以彰显对“临床营养支持”人才的培养之功。

2006 年, 学科拟于 9 月底在南京举办一期学习班。参加条件: 从事临床营养支持工作 2 年, 主治医师以上(含主治医师)职称, 本科以上(含主治医师)学历。结业后可获国家级继续医学教育学分 14 分。详情请函询。

通讯地址: 南京市中山东路 305 号南京军区总医院, 邮编 210002。联系人: 唐星明。电话: 025-80860088。