

# 酸敏感离子通道 1a: 1 个潜在的癫痫治疗靶点

梁静静 肖哲曼

【中图分类号】 R741.02 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2023)01-0105-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.022

癫痫是一种由大脑神经元异常放电引起的神经系统疾病,以反复发作作为特征。全球约有 7000 万癫痫患者,其中约 33% 的患者发展为药物难治性癫痫,给患者、家庭和社会带来了巨大的负担<sup>[1]</sup>。分子遗传学和细胞生物学的进步、新的抗癫痫药物的引入以及临床分类的改进为更好地探索机制、诊断和治疗癫痫提供了更合理的基础<sup>[2]</sup>。然而,癫痫的发病机制是极其复杂的,目前尚未完全阐明。有研究认为癫痫是中枢性神经系统的兴奋性和抑制性失衡所致,而造成这种兴奋和抑制失衡主要与神经递质失衡、离子通道、遗传和免疫异常密切相关。诱发癫痫的因素包括遗传因素和环境因素,其中超过一半的癫痫有一定的遗传基础,其遗传形式与离子通道或神经递质受体的单基因缺陷有关<sup>[3-4]</sup>。近年来,抗癫痫药物仍然是癫痫治疗的主要策略,如卡马西平、奥卡西平、丙戊酸钠和拉莫三嗪等药物均与阻滞电压门控  $\text{Na}^+$  或  $\text{Ca}^{2+}$  等离子通道有关,后者是神经系统生理和病理过程的基础,因此离子通道是治疗癫痫的最关键的作用靶点<sup>[5]</sup>。然而,对于参与这一病理过程的众多离子通道我们尚缺乏全面的了解。1997 年研究者发现了一种由细胞外 pH 值降低激活、与其他信号完全不同的新的阳离子通道,即酸敏感离子通道(Acid-sensing ion channels, ASICs)。ASICs 是 ENaC/DEG (Epithelial  $\text{Na}^+$  channel/Degenerin) 通道超家族成员之一,作为 pH 感受器广泛表达于哺乳动物的中枢与外周神经系统的突触后膜上<sup>[6-7]</sup>。ASICs 共有 5 个不同的基因,编码 8 个 ASIC 亚基(ASIC1a, ASIC1b, ASIC1b2, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3, ASIC4 和 ASIC5)<sup>[8]</sup>。不同亚基的半数最大激活 pH 值(The midpoint of the pH dependence of activation,  $\text{pH}_{50}$ ) 不同,如 ASIC1a 和 ASIC3  $\text{pH}_{50}$  为 6.5, ASIC1b  $\text{pH}_{50}$  为 6.1, ASIC2a  $\text{pH}_{50}$  为 4.5<sup>[9]</sup>。在中枢神经系统中 ASIC1a 是  $\text{H}^+$  亲和力和最高的亚基,ASIC3 虽对  $\text{H}^+$  同样敏感,但仅限于周围神经系统。ASICs 3 个亚基可组装成同源或异源三聚体通道,从而导致亚基家族大量不同的 pH 敏感性和药理学特性。动物研究表明,ASICs 一方面在突触传递和特定形式的记忆中发挥着关键作用;另一方面,参与多种病理过程如缺血性脑卒中、脑外伤、癫痫和帕金森病等<sup>[7]</sup>。在这些病理过程中酸中毒导致细胞外 pH 下降到生理水平以下,如多发性硬化的  $\text{pH}_{50}$  6.6 或缺血性脑卒中的  $\text{pH}_{50}$  6.0, ASICs 通道被

$\text{H}^+$  快速激活,调控神经元和胶质细胞以发挥神经递质的作用<sup>[10-11]</sup>。基于这些原因,ASICs 最近引起了越来越多的关注。

ASIC1a 是目前研究最多的 1 个亚基,近二十年来已有多个不同研究证实其与癫痫有关。然而,这些研究的结论存在较大的差异甚至矛盾之处。因此,其确切的作用机制仍有待进一步研究。为此,本研究回顾了近年来 ASIC1a 基本生物学特性和几种实验常用的 ASIC1a 的调节剂以及 ASIC1a 调控癫痫发作的研究现状,为癫痫的药物研究提供了新的思路。

## 1 ASIC1a 的基本生物学特性

### 1.1 ASIC1a 的结构

ASIC1a 与 ENaC/DEG 家族具有相同的拓扑结构,由 500 多个氨基酸组成,包括 2 个疏水跨膜(Trans membrane, TM)结构域(TM1 和 TM2)和 1 个大的、富含半胱氨酸的胞外环,其 N 端和 C 端均在细胞内<sup>[6]</sup>。ASIC1a 的大体形态类似于“握紧的拳头”,由手掌、手指、指关节、拇指和  $\beta$  球等 5 个蛋白结构域组成<sup>[12-13]</sup>。ASIC1a 跨膜结构 TM1 的细胞膜内侧的氨基酸序列高度保守,一般与离子通透性和通道开放频率密切相关,而 TM2 为通道的主要门控区域,该处氨基酸序列突变(Gly435)可导致 ASIC1a 通道的持续激活<sup>[6]</sup>。

功能性的 ASIC1a 通道由 ASIC1a 同源三聚体或含有 ASIC1a 及其他亚基的异源三聚体构成。ASIC1a 同源三聚体和 ASIC1a/2b 异源三聚体对  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^+$  均具有渗透性,从而可以触发或调控多个细胞过程。胞外环有 1 个所谓的“酸性口袋”区域,负责酸依赖的门控、脱敏和对胞外调节剂的反应。ASIC1a 通道往往通过配体结合和蛋白激活,在门控通道、离子渗透、细胞外和细胞内的分子识别中发挥重要作用(图 1)。

功能性的 ASIC1a 通道由 3 个相同的 ASIC1a 亚基组成,每个亚基由 2 个跨膜域(TM1 和 TM2)构成,通过 1 个富含半胱氨酸的细胞外环连接,其 N 端和 C 端均在胞内。ASIC1a 通道通常由  $\text{H}^+$  激活,向内传导  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$ , 是 ASIC1a 同聚体/异聚体有别于其他 ASICs 通道的独特特征。部分小分子化合物(阿米洛利、A-317567, ASC06-IgG1 等)、生物毒素(PcTx1, MitTx, Mambalgins)、内源性调节器(重金属离子、蛋白酶、激酶、 $\text{NH}_4^+$  等)通过与 ASIC1a 结合、相互作用调控 ASIC1a 通道。

### 1.2 ASIC1a 在神经系统的分布

ASIC1a 广泛表达于中枢神经系统的大脑皮质、海马、小

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2020CFB226);国家自然科学基金面上项目(81971055)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[梁静静 肖哲曼(通信作者)]

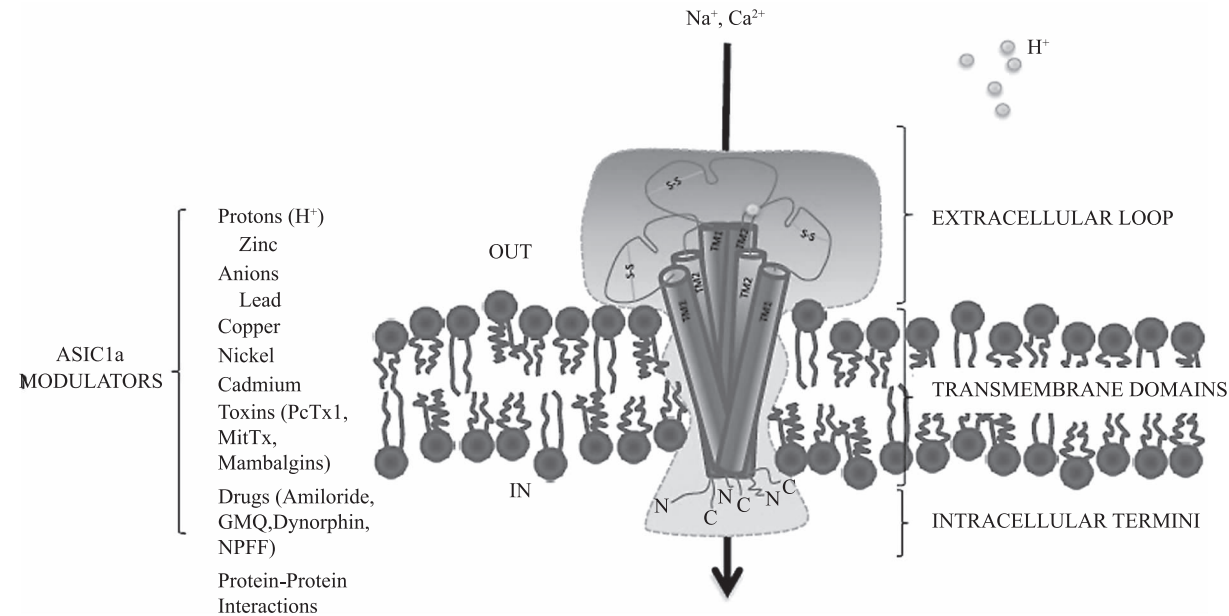


图 1 功能性 ASIC1a 通道的结构及其调节剂<sup>[14]</sup>

脑、松果体、杏仁核、嗅球、纹状体、脊髓等部位以及周围神经系统的背根神经节的神经细胞中,其中在海马的齿状回区域比在 CA1 和 CA3 区的表达水平更高<sup>[6]</sup>。ASIC1a 主要定位于神经元胞体、树突、突触小体、突触后膜上。相关数据表明,ASIC1a 约占整个大脑中 3 个主要亚基(ASIC1a, ASIC2a 和 ASIC2b)的 50% 以上,其中纹状体和小脑中的大多数功能性 ASICs 通道是 ASIC1a 同聚体,而大脑的所有其他区域如海马和杏仁核,大部分是 ASIC1a 同聚体和 ASIC1a/2a 异聚体<sup>[15]</sup>。

### 1.3 ASIC1a 在大脑中的病理生理作用

ASIC1a 可以在生理范围内被  $H^+$  激活。与其他只能传导  $Na^+$  的其他 ASICs 相比,ASIC1a 也能传导  $Ca^{2+}$ , 因此 ASIC1a 的激活可以触发/调节多个重要的生理和病理功能。尽管目前关于 ASIC1a 对神经系统作用的研究较多,但多数集中于 ASIC1a 在周围神经系统中的作用,特别是在痛觉和本体感觉方面,而关于 ASIC1a 在中枢神经系统中的作用的报道很少,主要集中于以下方面:

#### 1.3.1 ASIC1a 介导 $H^+$ 及神经递质的调节过程

在中枢神经系统中正常生理条件下神经元活动促使突触囊泡释放  $H^+$  与神经递质到神经元突触间隙,一方面在突触前膜  $H^+$  通过反馈抑制电压门控的  $Ca^{2+}$  通道(Voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels, VGCC)来减少神经递质的释放,而在突触后膜  $H^+$  极大地抑制了  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino butyric acid, GABA)受体;另一方面突触囊泡的释放诱导突触间隙内瞬态和局部 pH 变化,可以激活突触后膜上离子通道 ASIC1a, 进而导致  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  内流,激发 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的活性,甚至导致神经元损伤<sup>[16-17]</sup>。

ASIC1a 存在三种不同的功能状态即封闭、开放和脱敏。在正常生理条件下一方面 ASIC1a 被  $H^+$  激活开放后快速脱

敏,只有当 pH 恢复到 1 个更碱性的值时通道才能离开脱敏状态,进入封闭状态,从中它们可以通过随后的酸化再次开放;另一方面较弱的细胞外酸化能导致 ASIC1a 通道稳态脱敏,使得通道无法再次开放。在病理状态下神经元过度兴奋导致酸性囊泡持续释放,突触间隙 pH 明显下降,如在癫痫发作期间脑 pH 从 7.35 降低到 6.8, ASIC1a 通道被快速激活,同时无糖酵解产生的乳酸通过解除胞外  $Ca^{2+}$  对 ASIC1a 的抑制作用,能进一步显著增强 ASIC1a 的功能<sup>[17]</sup>。

#### 1.3.2 ASIC1a 的突触可塑性

突触可塑性是指对突触传递强度或效能的改变<sup>[5]</sup>。ASIC1a 电流与突触可塑性的两种主要形式有关,即长时程增强(Long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(Long-term depression, LTD)。对于 ASIC1a 的突触可塑性研究往往分散于大脑的不同区域如海马体、纹状体、杏仁核和皮层<sup>[18]</sup>。在纹状体中 ASIC1a 的开放可能有助于突触后膜细胞去极化,允许  $Ca^{2+}$  通过树突棘内的 NMDA 受体内流,促进 LTP,这是纹状体介导的可塑性和程序性学习和记忆的基础<sup>[19]</sup>。在海马-前额叶回路中 ASIC1a 通过调控 NMDA 受体功能来改变与疼痛相关的皮质可塑性<sup>[20]</sup>。在前扣带皮层中 ASIC1a 通过介导突触电位,调节疼痛超敏反应<sup>[21]</sup>。此外,内源性神经调节剂如组胺和皮质酮可以调控 ASIC1a 的 LTP,以影响前扣带皮层突触可塑性<sup>[22]</sup>。

## 2 ASIC1a 调节剂

ASIC1a 包含许多酸性残基,这些残基可能会吸引通过通道运输的阳离子。在细胞外酸化时这些残基的质子化可能有助于 ASIC1a 通道的激活。此外,许多已知的 ASIC1a 靶向调节剂都含有具有亲和力的胺基/胍基/精氨酸残基,这些残基对酸性基团有亲和力,比如小分子化合物阿米洛利、神经肽以及富含碱性残基的动物毒素等。目前研究中常用

到的 ASIC1a 调节剂有以下几种:

### 2.1 阿米洛利

阿米洛利是第 1 个被报道的 ASICs 非特异性阻滞剂,能阻滞所有的 ASICs(ASIC3 持续电流除外)。阿米洛利已被证实可以减少 ASICs 介导的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,并减弱酸诱导的膜去极化<sup>[9]</sup>,并具有保护中枢神经系统神经元免受酸中毒诱导的神经元损伤<sup>[23]</sup>。目前,阿米洛利已作为 ASIC 阻滞剂用于人类的实验研究<sup>[24]</sup>。

### 2.2 A-317567

A-317567 是一种结构上与阿米洛利无关的小分子,也是一种 ASICs 非特异性阻滞剂。它可浓度依赖性地抑制大鼠背根神经节神经元中的 ASIC1a, ASIC2a 和 ASIC3 样电流<sup>[23]</sup>。与阿米洛利不同的是, A-317567 不显示利尿或利钠活性,因此它比阿米洛利对 ASICs 更具有特异性。

### 2.3 单克隆抗体

单克隆抗体 ASC06-IgG1 是一种新型的有效抗体,能选择性地抑制 ASIC1a 活性,已被证实可以保护细胞免受酸介导的细胞死亡<sup>[25]</sup>。

### 2.4 内源性调节器

ASIC1a 的功能受到许多内源性调节器的调节,如重金属离子( $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ )、二价阳离子( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ )和  $\text{NH}_4^+$ 、蛋白酶、激酶、一些脂质和其他分子。细胞外  $\text{Zn}^{2+}$  与酸性 pH 共同作用时对 ASIC 通道有双重作用:微摩尔浓度对含 ASIC2a 通道有增强作用,而纳米摩尔浓度对同聚体 ASIC1a 和异聚体 ASIC1a + ASIC2a 通道有阻滞作用。 $\text{NH}_4^+$  能独立于  $\text{H}^+$  浓度的变化打开 ASIC1a 通道,在小鼠中脑多巴胺能神经元中产生长时间的去极化和神经元放电<sup>[25]</sup>。精胺在大脑中大量存在,在微摩尔浓度下增强 NMDA 的作用,能够增加 ASIC1a 介导电流的敏化;组胺也被发现可以增强 ASIC1a 电流<sup>[26]</sup>。

### 2.5 动物毒素

动物毒液一直是 ASIC1a 通道特异性阻滞剂的重要来源。从不同来源的动物毒液中已鉴定出三种主要毒素: PcTx1, Mambalgins1-3 和 MitTx, 其中 PcTx1, Mambalgins1-3 是 ASIC1a 阻滞剂, MitTx 是 ASIC1a 激活剂。

PcTx1 是从南美狼蛛毒液中提取出的含有 40 个氨基酸的多肽(<1%),能有效阻滞 ASIC1a 同聚体和 ASIC1a/2b 异聚体通道。与直接阻滞 ASICs 的阿米洛利不同, PcTx1 是 1 个门控修饰剂,对 ASIC1a 和 ASIC1b 通道具有复杂的状态依赖效应,取决于通道的 pH 依赖特性(对于同一通道,不同动物物种其 pH 值也是不同的)以及 PcTx1 所处的 pH 值。这导致 PcTx1 可以观察到三种不同的宏观效应:抑制  $\text{H}^+$ -门控 ASICs 电流、刺激  $\text{H}^+$ -门控 ASICs 电流或激活生理 pH 7.4 以下的 ASICs 电流。因此,根据 PcTx1 浓度和环境 pH, PcTx1 直接激活、抑制或增强 ASIC 通道,这也是导致 ASIC1a 在癫痫过程中作用矛盾的重要原因之一<sup>[23,27]</sup>。蜘蛛毒液衍生肽 Hm3a 与 PcTx1 共享高序列相似性和保留高效对 ASIC1a 的阻滞作用,但更耐酶、化学和热降解。Hi1a 是一种从蜘蛛毒液中提取的双结肽毒素,它仅能稳定封闭状态,而不完全阻滞 ASIC1a 通道。

Mambalgins1-3 是分别从非洲黑曼巴树蛇和绿曼巴树蛇的毒液中提取的三种含有 57 个氨基酸的多肽。mambalgin-1、-2 和 -3 具有相同的药理特性,阻滞中枢神经系统 ASIC1a 同聚体通道以及 ASIC1a 和 ASIC1b 异聚体通道。Mambalgins 诱导 pH 依赖的 ASIC1a 通道的激活向更酸性的 pH 转移,而对向更碱性的 pH 转移的稳态失活影响较小<sup>[25]</sup>。此外, Mambalgins 与封闭状态的结合更紧密, ASIC1a 通道的失活/脱敏状态也更少,促进任何 pH 通道的关闭。

MitTx 是一种从 *Micrurus tener tener* 蛇的毒液中分离出来的非共价异二聚体肽。MitTx 能激活几种重组啮齿动物的 ASIC1 同聚体和异聚体通道,特别是同源 ASIC1a 和 ASIC1b,对 ASIC3 和异 ASIC1a + ASIC2a 通道的影响要低得多<sup>[28]</sup>。

## 3 ASIC1a 与癫痫的研究现状

癫痫发作是细胞 pH 调节功能失调的敏感指标。剧烈的神经元放电可使胞内的 pH 值下降,而 pH 值的改变也会导致神经细胞功能的巨大变化,包括同步放电,从而导致癫痫发作。ASIC1a 在癫痫发作的产生、维持和终止中的确切作用机制一直存在争议。一方面,最近的体外和体内实验数据显示剧烈的神经元异常放电可使胞内的 pH 值下降,激活 ASIC1a 通道,增强了海马和新皮层的神经元兴奋性,提出 ASIC1a 可能在癫痫发作的产生和维持中发挥作用<sup>[29]</sup>;另一方面,有研究发现抑制性海马神经元中 ASIC1a 明显增高,一些学者提出组织酸化后增加的神经元信号激活 ASIC1a 和减少癫痫发作的严重程度,并认为 ASIC1a 参与了由酸中毒引起的癫痫发作的终止<sup>[30]</sup>。

### 3.1 ASIC1a 参与癫痫的产生、维持

近年来基于人/动物或细胞癫痫模型的研究均表明 ASIC1a 在癫痫发作过程中发挥重要的调节作用。

#### 3.1.1 ASIC1a 与局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)

FCD 是难治性癫痫发作的主要原因之一。Guo 等<sup>[31]</sup>通过对比 FCD 发育异常皮质和正常皮质中 ASIC1a 的表达,发现 FCD 中 ASIC1a mRNA 和蛋白表达水平降低。此外,免疫组化结果显示 FCD 发育异常皮质中 ASIC1a 染色的整体免疫反应性降低, ASIC1a 主要分布于反应性星形胶质细胞和少数畸形细胞,进一步推测 ASIC1a 的下调和细胞分布的改变可能代表了发育不良皮层内抑制性中间神经元间密度的降低,下调 FCD 皮质病变中的 ASIC1a 可能具有神经保护作用。

#### 3.1.2 ASIC1a 与颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)

TLE 是最常见的异质性癫痫综合征,环境和遗传因素在其病因中发挥着作用。Lv 等<sup>[32]</sup>首次研究了 ASIC1a 基因变异等位基因与人类 TLE 之间的关系,通过采用标记的单核苷酸多态性方法对 ASIC1a 多态性进行遗传关联研究,证明了 ASIC1a 基因中的 rs844347 与汉族 TLE 高度相关,其 rs844347-A 等位基因在 TLE 患者中的频率明显高于正常对照组。

反应性星形胶质细胞增生是 TLE 患者硬化海马最常见

的病理特征之一。Yang 等<sup>[33]</sup>在 TLE 患者和癫痫小鼠的海马反应性星形胶质细胞中监测到高水平的 ASIC1a 表达,予以 PcTX1 后癫痫小鼠模型的齿状回星形胶质细胞中 ASIC1a 的表达下调,自发性癫痫发作的减少,从而证实反应性星形胶质细胞中 ASIC1a 的表达是癫痫发生、维持的重要促进因素。

梨状皮质对化学诱导癫痫发作高度敏感。Wu 等<sup>[34]</sup>在癫痫大鼠和 TLE 患者的手术样本中发现梨状皮质 II 层 ASIC1a 免疫阳性神经元出现肿胀并伴有树突伸长,并且 III 层 ASIC1a 阳性神经元丢失,这与 TLE 易感性增强一致;通过监测癫痫大鼠梨状皮质中 ASIC1a 和 ASIC2 的表达,证实癫痫介导的氧化应激能改变 ASIC1a 的表达,诱导梨状皮质 III 层的兴奋性毒性和神经可塑性,并推测 III 层神经元的丢失和 II 层树突延伸到其他层可能会干扰内在的抑制环,导致癫痫发生。

### 3.1.3 ASIC1a 与动物、细胞实验

ASIC1a 与癫痫,特别是 TLE 之间的联系是可信的,并得到了先前动物、细胞实验数据的支持。Ievglevskiy 等<sup>[35]</sup>证实阻滞 ASIC1a 电流可减少海马切片中低  $Mg^{2+}$  癫痫模型中的癫痫样放电,并显著减少红藻酸诱导大鼠癫痫模型中海马异常放电。Xiong 等一方面通过制作海马脑片并诱导自发癫痫样放电,给予阿米洛利或 PcTX1 灌注海马切片可减少电刺激或去除细胞外  $Mg^{2+}$  引起的癫痫放电<sup>[36]</sup>;另一方面在海人酸癫痫动物模型中通过侧脑室注射 PcTX1 可减少癫痫放电频率以及神经元损伤<sup>[37]</sup>。

### 3.2 ASIC1a 参与终止癫痫发作

另有研究认为,强烈的神经元兴奋或癫痫发作活动显著降低了大脑的 pH,酸中毒激活 ASIC1a 通道,终止癫痫发作。Ziemann 等<sup>[38]</sup>通过 ASIC1a 基因敲除小鼠诱导海人酸和戊四氮癫痫动物模型,证实基因敲除 ASIC1a 能增强癫痫发作的严重程度,而高表达 ASIC1a 则会缩短癫痫发作持续时间并防止癫痫发作进展。Weng 等<sup>[39]</sup>证实 ASIC1a 在中间神经元 GABA 能中间神经元的表达高于海马中谷氨酸能锥体神经元,这种 ASIC1a 在皮层中差异表达被认为是癫痫终止的关键因素。

截至目前,ASIC1a 参与调控癫痫发作已有定论,但尚无压倒性证据支持 ASIC1a 促进/终止癫痫发作,仍需要进一步的研究来更精确地验证 ASIC1a 在癫痫发作中的作用。

## 4 展望与寄语

在过去的二十年里人们对 ASIC1a 的理解取得了显著的进展。细胞和动物研究表明,ASIC1a 可能在癫痫发作和癫痫终止中发挥不同的作用,各种离子通道和受体如钙离子通道抗体(Voltage-gated calcium channel, VGCC)通道和 NM-DA 也参与其中。对 ASIC1a 在癫痫中的作用的深入了解,将阐明 ASIC1a 成为癫痫治疗的新靶点的可能性。然而,大多数研究结果尚未在人类中得到证实,其部分原因是缺乏有效的和高选择性的 ASIC1a 调节剂。随着 ASIC1a 分子机制研究的不断进展以及新的筛选方法的出现,我们有望在不久的将来开发出高效的治疗途径包括探索非药物干预措施如

基因治疗等。

## 参考文献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10712): 689-701.
- [2] 李志强,张鸿. 耐药性癫痫的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(4): 342-347.
- [3] Riva A, Striano P. Editorial: novel mechanisms of epileptogenesis and its inspired pharmaceutical treatments for epilepsy [J]. Front Neurol, 2022, 13: 942365.
- [4] Musto E, Gardella E, Möller RS. Recent advances in treatment of epilepsy-related sodium channelopathies[J]. Eur J Paediatr Neuro, 2020, 24: 123-128.
- [5] Cheng Y, Zhang W, Li Y, et al. The role of ASIC1a in epilepsy: a potential therapeutic target [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19 (11): 1855-1864.
- [6] 孟丽莎,宋韶清,马春蕾. 酸敏感离子通道的结构与药理学特性 [J]. 滨州医学院学报, 2019, 42(4): 309-312.
- [7] Vullo S, Kellenberger S. A molecular view of the function and pharmacology of acid-sensing ion channels [J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104-166.
- [8] Storozhuk M, Cherninskiy A, Maximyuk O, et al. Acid-sensing ion channels: focus on physiological and some pathological roles in the brain [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19 (9): 1570-1589.
- [9] Chu XP, Grasing KA, Wang JQ. Acid-sensing ion channels contribute to neurotoxicity [J]. Transl Stroke Res, 2014, 5 (1): 69-78.
- [10] 梁静静,曾艳平,肖哲曼. 阿米洛利及其衍生物治疗中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(24): 30-33.
- [11] Mazzocchi N, De Ceglia R, Mazza D, et al. Fluorescence-based automated screening assay for the study of the pH-sensitive channel ASIC1a [J]. J Biomol Screen, 2016, 21(4): 372-380.
- [12] Heusser SA, Pless SA. Acid-sensing ion channels as potential therapeutic targets [J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42 (12): 1035-1050.
- [13] Sivils A, Yang F, Wang JQ, et al. Acid-sensing ion channel 2: function and modulation [J]. Membranes, 2022, 12 (2): NA.
- [14] Wang Y, O'Bryant Z, Wang H, et al. Regulating factors in acid-sensing ion channel 1a function [J]. Neurochem res, 2016, 41(4): 631-645.
- [15] Wu J, Xu Y, Jiang YQ, et al. ASIC subunit ratio and differential surface trafficking in the brain [J]. Mol brain, 2016, 9: 4.
- [16] Mango D, Nisticò R. Neurodegenerative disease: what potential therapeutic role of acid-sensing ion channels? [J]. Front in cell neursci, 2021, 15: 730641.
- [17] Liu S, Cheng XY, Wang F, et al. Acid-sensing ion channels: potential therapeutic targets for neurologic diseases [J]. Transl Neurodegener, 2015, 4: 10.
- [18] Mango D, Nisticò R. Role of ASIC1a in normal and pathological synaptic plasticity [J]. Rev Physiol Bioch P, 2020, 177: 83-100.
- [19] Yu Z, Wu YJ, Wang YZ, et al. The acid-sensing ion channel ASIC1a mediates striatal synapse remodeling and procedural

- motor learning[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(542): 4481.
- [20] Wang Q, Wang Q, Song XL, et al. Fear extinction requires ASIC1a-dependent regulation of hippocampal-prefrontal correlates[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(10): 3075.
- [21] Li HS, Su XY, Song XL, et al. Protein kinase C lambda mediates acid-sensing ion channel 1a-dependent cortical synaptic plasticity and pain hypersensitivity[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(29): 5773-5793.
- [22] Gobetto MN, González-Inchauspe C, Uchitel OD. Histamine and corticosterone modulate acid sensing ion channels (ASICs) dependent long-term potentiation at the mouse anterior cingulate cortex[J]. *Neuroscience*, 2021, 460: 145-160.
- [23] Chu XP, Papasian CJ, Wang JQ, et al. Modulation of acid-sensing ion channels: molecular mechanisms and therapeutic potential, *International journal of physiology*[J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3(4): 288-309.
- [24] Holland PR, Akerman S, Andreou AP, et al. Acid-sensing ion channel 1: a novel therapeutic target for migraine with aura[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4): 559-563.
- [25] Qiang M, Dong X, Zha Z, et al. Selection of an ASIC1a-blocking combinatorial antibody that protects cells from ischemic death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(32): E7469-E7477.
- [26] Shteinikov VY, Korosteleva A, Tikhonova TB, et al. Ligands of histamine receptors modulate acid-sensing ion channels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4): 1314-1318.
- [27] Yang Y, Ding J, Chen Y, et al. Blockade of ASIC1a inhibits acid-induced rat articular chondrocyte senescence through regulation of autophagy[J]. *Human Cell*, 2022, 35(2): 665-677.
- [28] Salinas Castellanos LC, Uchitel OD, Weissmann C. Signaling pathways in proton and non-proton ASIC1a activation[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2021, 15: 735414.
- [29] Liang JJ, Huang LF, Chen XM, et al. Amiloride suppresses pilocarpine-induced seizures via ASICs other than NHE in rats[J]. *IJCEP*, 2015, 8(11): 14507-14513.
- [30] Cheng Y, Zhang W, Li Y, et al. The role of ASIC1a in epilepsy: a potential therapeutic target[J]. *Current Neuropharmacology*, 2021, 19(11): 1855-1864.
- [31] Guo W, Chen X, He JJiang, et al. Down-regulated expression of acid-sensing ion channel 1a in cortical lesions of patients with focal cortical dysplasia[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(2): 176-182.
- [32] Lv RJ, He JS, Fu YH, et al. ASIC1a polymorphism is associated with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy res*, 2011, 96(1-2): 74-80.
- [33] Yang F, Sun X, Ding Y, et al. Astrocytic acid-sensing ion channel 1a contributes to the development of chronic epileptogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31581.
- [34] Wu H, Wang C, Liu B, et al. Altered expression pattern of acid-sensing ion channel isoforms in piriform cortex after seizures[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1782-1793.
- [35] Ievglevskiy O, Isaev D, Netsyk O, et al. Acid-sensing ion channels regulate spontaneous inhibitory activity in the hippocampus: possible implications for epilepsy[J]. *PHILOS T R SOC B*, 2021, 371(1700): NA.
- [36] Xiong ZG, Pignataro G, Li M, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs) as pharmacological targets for neurodegenerative diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(1): 25-32.
- [37] Xiong Z, Liu Y, Hu L, et al. A rapid facilitation of acid-sensing ion channels current by corticosterone in cultured hippocampal neurons[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(7): 1446-1453.
- [38] Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a[J]. *NAT NEUROSCI*, 2008, 11(7): 816-822.
- [39] Weng JY, Lin YC, Lien CC. Cell type-specific expression of acid-sensing ion channels in hippocampal interneurons[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(19): 6548-6558.

(2022-10-24 收稿)

## · 消 息 ·

### 2023 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。