

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.035>

酸敏感离子通道与神经退行性疾病关系的研究进展

陈杉杉, 郭潇潇 综述 周寿红 审校

(南华大学医学院生理学教研室, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)是质子门控Na⁺选择性通道。ASICs广泛分布于外周和中枢神经系统中, ASICs对神经系统的结构和功能均发挥重要的调节作用, 参与了疼痛、学习、恐惧、神经变性等一系列生理和病理过程。ASICs已经成为治疗镇痛、焦虑、缺血性脑卒中等的重要靶点。神经退行性疾病是一组慢性进行性的、以神经元退行变性和丢失为主要病理特征的疾病总称, 如多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿氏舞蹈症病(Huntington's disease, HD)等。伴随着人口老龄化的到来, 神经退行性疾病严重地影响了老年人生活质量, 但目前临床上尚无有效的治疗方法。大量研究发现ASICs参与了神经退行性疾病的发生、发展进程。

[关键词] 酸敏感离子通道; 阿尔茨海默症; 多发性硬化症; 帕金森病; 亨廷顿氏舞蹈症病; 脊髓小脑性共济失调

Research progress in the relationship between acid-sensitive ion channels and neurodegenerative diseases

CHEN Shanshan, GUO Xiaoxiao, ZHOU Shouhong

(Department of Physiology, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Acid-sensing ion channels (ASICs) are proton-gated Na⁺ selective channels. ASICs are widely distributed in the peripheral and central nervous systems. Under physiological and pathological conditions, ASICs play an important role in the structure and function of the nervous system, and participate in a series of physiological and pathological processes such as pain, learning, fear, and neurodegeneration. ASICs have become an important target for the treatment of analgesia, anxiety, and ischemic stroke. Neurodegenerative diseases are a group of chronic progressive diseases characterized by degeneration and loss of neurons, such as multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's disease, etc. With the aging of the population, neurodegenerative diseases have seriously affected the quality of life of the elderly, but there is no effective clinical treatment. A large number of studies have

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-14

通信作者 (Corresponding author): 周寿红, Email: 723285991@qq.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省自然科学基金 (2016JJ2110)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2016JJ2110).

found that ASICs are involved in the development of neurodegenerative diseases.

Keywords acid-sensing ion channels; Alzheimer's disease; multiple sclerosis; Parkinson's disease; Huntington's disease; spinocerebellar ataxia

神经退行性疾病的主要特点是在大脑和脊髓的特定区域内神经元大量变性和缺失, 最终导致组织或器官的损伤或功能衰竭, 是许多神经退行性疾病的病理特征, 包括阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)、亨廷顿氏舞蹈症病 (Huntington's disease, HD) 等。引发神经退行性变的具体机制尚不清楚, 但其主要诱因包括氧化应激、异常蛋白质的沉积、线粒体功能受损、细胞凋亡、蛋白稳态受损和神经炎症等过程^[1]。

近年来, 有关神经退行性疾病的分子机制研究取得了较大的进展, 但目前为还没有药物疗法能够减缓或阻止神经退行性变的进程。因此, 阐明神经退行性疾病的发病机制, 寻找新的治疗靶点具有重要的意义。酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs) 属于退化蛋白上皮钠通道 (degenerin/epithelial sodium channel, DEG/ENaC) 超家族成员之一, 在哺乳动物神经系统中呈现高表达^[2]。在某些生理和病理条件下体内会发生局部 pH 值变化, 例如神经递质在释放的时候会短暂地影响细胞外 pH 值; 而在一些病理情况下, 如缺血、炎症、肿瘤生长过程中会发生长期的酸化, ASICs 作为 pH 值的感受器, 当环境内的 pH 值下降时, 会导致神经元兴奋。而生物体内 pH 值是不断变化的, 因此 ASICs 在生理和病理条件下均发挥关键的调节作用。研究^[2]表明: ASICs 对调节突触功能和认知过程有重要作用, 神经退行性疾病又是一类与认知过程密切相关的疾病。ASICs 抑制剂在多种神经退行性疾病中具有神经保护作用, 所以 ASICs 可能参与了多种神经退行性疾病的发生发展进程。本文将综述 ASICs 生物学特性及其在神经退行性疾病中的作用, 旨在将 ASICs 作为神经退行性疾病的潜在治疗靶点。

1 ASICs 的生物学特征

ASICs 属于退化蛋白上皮钠通道超家族成员中不依赖电压敏感性, 可直接被 H⁺ 激活的阳离子通道, 在神经系统中呈现高表达^[3]。目前为止, 已发现哺乳动物中存在 4 种基因 (Accn1,

Accn2, Accn3, Accn4) 编码的 6 个不同的 ASIC 亚型 (ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3, ASIC4)^[4]。不同亚型存在相似的蛋白质结构: 均由跨膜区 1 (transmembrane domains 1, TM1) 和 TM2 这两个跨膜结构域组成, 其胞内是 N 端和 C 端, 胞外富含丰富的半胱氨酸环。ASICs 是由相同的 (同三聚体) 或不同的 (异三聚体) 亚基组成的三聚体离子通道, 而其通道的功能性取决于亚基的构成^[5]。目前没有证据表明 ASIC4 可以形成功能型通道, ASIC4 和 ASIC 其他亚型共表达会降低电流振幅^[6]。ASICs 在中枢和外周神经元以及非神经组织中丰富表达, 但存在区域差异性。除 ASIC4 外, 其他所有亚型都在外周神经系统的感觉神经元中有表达, 而其中 ASIC1a, ASIC2a, ASIC2b 和 ASIC4 在中枢神经系统中广泛表达^[3]。在这些亚基中, 包含 ASIC1a 和 ASIC3 的离子通道对 H⁺ 有很高的敏感性, 当 pH 值从 7.4 降到 7.0 时就可以激活该通道^[7]。

ASIC1a 不仅对 Na⁺ 有渗透性, 还对 Ca²⁺ 有渗透性^[8]。由于 ASIC1a 对 Ca²⁺ 有渗透性, 因而可以被细胞外的质子激活介导细胞内 Ca²⁺ 的积聚, 对神经元的凋亡有重要作用^[9]。抑制 ASIC1a 可以减少细胞凋亡, 并改善缺血诱导的脑损伤^[10]。有研究^[11]报道: 缺血引起的细胞外酸中毒通过 ASIC1a 介导的 Ca²⁺ 内流增加肾上皮细胞凋亡。ASIC1a 与天冬氨酸受体 (N-methyl D-aspartate, NMDA) 受体功能之间存在相互作用, ASIC1a 活性可以促进 NMDA 受体通道的开放, 而在生理条件下抑制 ASIC1a 活性会损伤 NMDA 受体功能^[2]。目前改善记忆功能的手段主要是通过增加突触活性的药物如 NMDA 受体激动剂, 因此, ASICs 可以作为治疗神经退行性疾病的潜在靶点^[12]。

与 ASIC1a, ASIC1b 和 ASIC3 相比 ASIC2a 对 pH 值的变化不那么敏感, 但当它与其他亚基形成异源三聚体时, 其敏感性发生了变化^[13]。酸中毒是脑缺血的常见特征, 并在脑损伤中起着重要作用, 研究^[14]证明 ASIC2b 和 ASIC1a 与酸中毒引起的神经元死亡有关。ASICs 与许多肿瘤的发生关系密切, ASICs 在乳腺肿瘤的中呈现高表达^[15]; ASIC2 在结肠直肠癌中的表达上调, 其高表达可以预测结肠直肠癌患者预后不良。此外, ASIC2 过表达促进细胞增殖, 而敲低 ASIC2 可以抑制细胞增殖^[16]。

ASIC1和ASIC2已被证明参与兴奋性突触后电流和突触可塑性, 并参与脑卒中和缺血的病理过程, 而ASIC3通常与外周痛觉感受器有关。另一个重要的区别是, ASIC3通道不同于其他亚型, 在长时间的激活过程中没有完全脱敏, 而是伴随持续的电流^[17]。在酸性环境下, 细胞活力显著下降, 神经、软骨等组织中多种细胞因子的增殖和合成可能与细胞中酸敏感离子通道3(ASIC3)的激活有关^[18]。ASIC3形成的同源三聚体在低pH条件下对Ca²⁺具有高渗透性, 而其他同源三聚体或异源三聚体对Ca²⁺没有渗透性^[19]。作为细胞内第二信使, Ca²⁺在信号转导中起着极其重要的作用, 几乎参与了人类生活的所有活动^[20]。在脑缺血缺氧损伤或软骨组织变性过程中, 细胞外低pH可激活ASIC3, 增加钙离子的流入, 进而诱导细胞死亡, 而这一过程可被特异性的ASIC3阻滞剂抑制^[21]。这说明ASIC3直接参与酸性环境下神经细胞和软骨细胞的酸性损伤。

ASIC4主要在哺乳动物中枢神经系统中表达, 尤其在脊髓及不同大脑区域如皮层、海马、小脑等均有丰富的表达, 但ASIC4是最不容易理解的亚型, 因为它的通道属性仍然未知^[22]。由于ASIC4对质子不敏感, 对其他亚型的酸诱发电流无调节作用, 因此目前对ASIC4在大脑生理过程和病理过程的研究较少^[23]。鉴于它们的重要作用和新功能的发现潜力, ASIC作为药理学靶点受到如此多的关注也就不足为奇。

2 ASICs 与神经退行性疾病

2.1 ASICs 与 AD

AD是一种慢性老年疾病, 其临床症状表现为渐进性记忆障碍、认知及运动功能障碍^[24]。大脑皮层、蓝斑核和海马等大脑不同脑区以β淀粉样蛋白沉积和tau蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结被认为是AD的主要病理诱因, 但导致神经元死亡和认知功能衰竭的具体分子机制尚不清楚^[25]。

局部脑缺血缺氧是AD的普遍特征。在AD老鼠模型中, 缺氧诱导β淀粉样蛋白增加, 进而损伤认知记忆^[26]。缺氧条件下产生的质子以及IL-1, NO等炎症因子激活ASICs使其表达上调^[27]。缺氧/炎症与ASICs激活之间的这种联系支持了质子和ASICs在AD发病机制中的潜在作用。然而, 将质子/pH和ASICs作为AD及其他神经退行性疾病的干预靶点仍然需要进一步的研究。Mango等^[28]发现: Aβ处理的小鼠脑切片中, 药物阻断ASIC1a恢复

了代谢型谷氨酸(mGlu)受体激活诱导的内在兴奋性, 这提示在某些条件下, ASIC1a可能促进了Aβ相关的去极化反应。此外, psalmotoxin-1(ASIC1a的选择性阻断剂)处理能够改善遗传和非遗传AD模型中长时间抑制现象。上述研究表明ASIC1a和mGlu受体之间的功能耦合可能参与了AD诱导的突触改变。需进一步研究ASICs的作用机制, 以改善AD和其他神经退行性疾病的认知功能障碍。

2.2 ASICs 与 MS

MS是一种中枢神经系统自身免疫性炎症性疾病, 是一种以脱髓鞘和轴突丢失为特征的复杂疾病。它主要发病于个体成年早期, 严重干扰患者生活质量。MS的病因复杂, 其具体分子机制至今尚未完全了解, 但已有多种机制被认为与MS的病理过程有关, 例如慢性炎症、神经退行性变、轴突损伤都是造成该疾病的主要诱因^[29]。虽然MS的病因尚不清楚, 但研究^[30]表明少突胶质细胞凋亡是MS生理病理过程中重要标志之一。正常轴突中ASIC1表达量相对较低, 在MS的小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)中, EAE动物的轴突和少突胶质细胞中ASIC1表达显著上调, 并在急性MS病患身上同样发现ASIC1表达和轴突损伤标志物呈正相关^[31]。研究^[32]表明: 细胞因子和离子失衡通过诱导神经元线粒体功能紊乱, 改变离子交换机制, 使能量衰竭, 进而影响轴突变性。在MS小鼠模型实验造模15 d后, 脊髓中pH值为6.5~6.6, 说明在这种模式下存在较长时间的酸中毒^[33], 这种酸性环境又会激活ASICs。而ASIC1a激活会引起细胞内Na⁺和Ca²⁺积聚, 而这些离子在细胞内的过多积聚又会参与MS的神经元变性和炎症过程, 加剧疾病的发生发展过程^[34]。

ASIC1^{-/-}的EAE小鼠可显著减少临床症状的缺陷以及轴突变性。此外, 给予ASIC的非特异性阻断剂阿米洛利处理ASIC1^{-/-}小鼠同样可改善疾病的严重程度^[31]。在EAE动物模型^[34]中, 给予ASICs非特异性阻断剂阿米洛利后, 可以减少脱髓鞘和神经元损伤, 说明阿米洛利具有神经保护作用, 可以作为治疗MS的药物靶点。综上, ASICs介导了炎症诱导的轴突变性, 而阻断ASIC可改善MS相关的轴突变性, 但其具体调控机制仍有待阐明。

2.3 ASICs 与 PD

PD是一种以黑质多巴胺能神经元丢失从而导致行动障碍为特点的进行性、不可逆的疾病,

主要的病理特征是形成路易小体, PD的临床表现为肌肉强直、运动迟缓、静止性震颤和精细动作受损。PD的主要发病机制包括有错误折叠蛋白积累、氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍和神经元死亡等^[35]。PD是一种衰弱性神经退行性疾病, 表现为自愿行动的管理能力下降。在60岁以上的人口中, 约有1%的人受到该病的影响, 每年每10万人中约有15人罹患该病^[36]。随着人口老龄化和预期寿命的增加, 全世界PD的患病率将大幅度增加。过去几十年流行病学和遗传学研究以及尸检分析研究, 扩大了我们对该病发病机制的认识, 但PD的潜在病因仍不完全清楚^[37]。

在PD患者^[38]和动物模型^[39]中, 可观察到脑多巴胺神经元中异常丰富的ASIC1表达。在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导黑质神经元变性的PD小鼠模型^[34]中, ASICs的非特异性阻断剂阿米洛利不仅能拮抗MPTP所诱导的神经变性, 还可保护黑质中的多巴胺能神经元免受损伤。此外, 给予ASIC1a的特异性阻断剂PcTX也可以适度抑制纹状体多巴胺转运蛋白与多巴胺的结合, 从而减少多巴胺的吸收。此外, Joch等^[40]发现: Parkin基因[一种E3泛素连接酶, 可促进泛素与特定底物蛋白的结合, 其靶点分子包括蛋白激酶C α 相互作用蛋白(protein interacting with C kinase, PICK1)]突变导致了一种常染色体隐性遗传的PD。过表达Parkin基因可抑制非神经元中PICK1依赖性增强的ASIC2a电流; 而在Parkin基因敲除小鼠海马神经元中给予PKC激动剂1-油酰基-2-乙酰基-sn-丙三醇(1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol, OAG)处理可显著增强电流^[40]。ASIC通道参与神经元兴奋性毒性, 提示激活ASICs可能参与了Parkin介导的PD的神经变性过程^[34]。芍药苷(paeoniflorin, PF)是一种从中药白芍根中提取的单萜类化合物, 是一种用来治疗神经退行性疾病例如PD的传统药物。PF可以阻断ASIC电流, 对PD患者有神经保护作用。PF可以通过调节自噬相关蛋白质的表达和抑制ASICs的激活来减少酸诱导的 α 突触核蛋白的积聚, 从而减少酸诱导的细胞毒性^[41]。上述研究提示ASIC介导了PD中多巴胺神经元的丢失过程。因此阻断ASICs可能是治疗PD的潜在靶点。接下来应进一步研究ASIC抑制剂对PD患者有什么影响, 以明确ASIC在这种神经退行性疾病中的具体作用。

2.4 ASICs 与 HD

HD是一种罕见的、渐进的、致命的遗传性

神经退行性疾病, 是由亨廷顿基因第一个外显子CAG区重复扩增导致其基因产物亨廷顿蛋白的错误折叠而导致蛋白质毒性增加。亨廷顿蛋白的正常功能尚不清楚, 然而, 其错误折叠导致一系列细胞过程发生紊乱, 例如细胞代谢和转录活动发生异常。HD的神经变性始于纹状体棘突投射神经元(striatum spinous projection neurons, SPNs)细胞, 进而向其他脑区蔓延^[42]。HD的临床特征是运动和人格障碍以及认知能力的逐渐下降, 目前尚未找到有效的治疗方法^[43]。

目前主流观点认为, 能量代谢缺陷很有可能是HD发生发展的主要机制之一。无论是HD患者还是动物模型中都观察到了一个普遍现象: HD的能量代谢障碍主要表现为中枢神经系统乳酸的蓄积以及可能的继发性酸中毒^[44]。和野生型老鼠鼠相比, 在HD动物模型R6/2转基因小鼠的纹状体和皮质中乳酸浓度显著升高, 同时还伴随着乙酰天门冬氨酸的减少, 这被认为是R6/2小鼠线粒体活性受损的证据^[45]。而另有研究^[46]表明: 细胞外酸中毒能够激活特定离子通道, 这些离子通道的消融能够在相关中枢神经系统损伤中起到关键的保护作用。ASIC1和2亚型广泛分布于中枢神经系统, 特别富集于最易受htt-polyQ介导的蛋白质聚集和变性的区域, 如扣带回皮层和纹状体。ASICs的区域富集性提示我们这些通道蛋白质可能潜在介导了HD的发病机制。

Wong等^[45]发现: 阿米洛利的衍生物benzamil(一种有效的上皮细胞钠通道阻断剂)可以显著减少亨廷顿蛋白-多聚谷氨酰胺在体内外的聚集。此外, benzamil还能增强泛素蛋白酶复合体(ubiquitin protease system, UPS)活性, 促进可溶性亨廷顿蛋白-多聚谷氨酰胺的降解^[47]。此外, 通过RNA干扰ASIC1a的活性或阻断其表达可以增强泛素蛋白酶复合体的活性, 减少了HD模型小鼠纹状体中的亨廷顿蛋白-多聚谷氨酰胺的聚集^[45]。这些结果表明ASICs在HD的发病机制、亨廷顿蛋白-多聚谷氨酰胺在体内的聚集过程中均有重要作用, 提示以ASICs作为HD的治疗靶点是一种潜在有效的方法。

2.5 ASICs 与 脊髓小脑性共济失调

脊髓小脑性共济失调(spino cerebellar ataxias, SCAs)是一组常染色体显性神经退行性疾病, 其主要临床特征为运动协调进行性失衡、小脑萎缩、共济性失调并常伴有构音障碍和眼动功能障碍。目前已有47种SCAs亚型被发现。SCAs最常见的

发病机制与多聚谷氨酰胺突变蛋白质聚集有关, 而多聚谷氨酰胺突变蛋白质聚集是由基因编码区CAG重复扩增引起的, 例如亚型SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17等发病机制与多聚谷氨酰胺突变蛋白质聚集有关^[48]。

SCA1主要影响脑干、脊髓小脑束和小脑浦肯野细胞(Purkinje cells, PCs), 其主要特征是以小脑的PCs为靶点, 其传入传出通路的退化导致进行性共济失调。SCA1患者通常伴随共济失调、痉挛、眼麻痹等症状表现出复杂的临床和遗传异质性^[49]。PCs和脊髓小脑束细胞丢失的确切机制尚不清楚, 因此目前尚无针对SCA1的特异性治疗方法。

SCA1发病机制主要是ATXN1基因突变, 该基因广泛表达在大脑中, 而小脑PCs对ATXN1突变表现出更大的易感性。研究^[50]表明: SCA1转基因小鼠细胞内钙缓冲和钙信号蛋白质的丢失与SCAs神经变性密切相关。ASIC1a参与了多种脑疾病中钙介导的毒性过程^[9]。Vig等^[51]发现: ASIC1a通道缺乏的SCA1/ASIC1a敲除小鼠运动障碍得到显著改善, 且减少了PCs的神经变性。此外, 与年龄匹配的SCA1小鼠相比, 老年ASIC1^{-/-}小鼠的PCs除了具有较高的钙缓冲蛋白外, 其形态学异常也明显减少^[51]。上述结果提示ASIC1a可能是SCA1发病的介导因子, 靶向ASIC1a可能是治疗SCA1的新途径。

3 ASICs 在临床上的应用

目前ASICs的临床研究主要集中在疼痛方面。临床上用于缓解腰椎间盘突出患者疼痛的药物如非甾体抗炎药、局麻药利多卡因等对ASICs的上调有不同程度的抑制作用^[52]。中药独活寄生汤的有效成分蛇床子素对于腰椎间盘突出导致下的腰痛和坐骨神经痛有显著疗效, 研究^[53]发现: 蛇床子素可以减轻髓核致炎性神经痛大鼠的机械性疼痛, 并抑制背根神经节上过表达的ASICs。这些结论反映了炎性疼痛与ASICs的表达异常有密切关系。

阿米洛利是批准用于临床的ASICs抑制剂。ASICs参与了食道的痛觉感受过程, 可以介导非腐蚀性反流性(non-erosive reflux disease, NERD)胃灼热, 但Bulsiewicz等^[54]研究发现: 阿米洛利对酸诱导的NERD胃灼热的发生率和严重程度没有显著影响, 虽然开始出现胃灼热症状的时间有增加的趋势, 但数据没有统计学意义。可能是因为研究

人群的规模较小, 或者是ASICs对阿米洛利的吸收不足。

在另一项临床实验中, Cadiou等^[55]通过电离子透入疗法使酸性溶液导入到志愿者皮肤中来建立疼痛模型, 结果发现: 局部应用NO的供体甘油三硝酸酯可以显著增加酸诱导的疼痛, 但不影响热阈值或机械痛阈值, 表明NO可以增强ASICs活性。这也从侧面反映了ASICs可能在代谢压力和炎症相关的疼痛中发挥重要作用。

阿米洛利作为ASICs的非特异性抑制剂, 不能穿过血脑屏障, 且不能调节大脑中ASICs的表达, 而对于长期治疗来说, 天然存在的ASICs特异性抑制剂成本过高。由于这些抑制剂不能通过血脑屏障, 因此颅内注射是唯一可能的给药途径, 这限制了其慢性剂量。因此, 理想的ASICs抑制剂应该是一种对ASICs具有选择性的并能够透过血脑屏障的化合物, 但是目前还没有找到这种化合物, 限制了临床上ASICs与神经退行性疾病的研究。

综上, 目前亟需进行更多的研究来找到调节ASICs的新分子, 以帮助减少AD和其他神经退行性疾病相关的病理和认知功能障碍。

4 结语

神经退行性疾病通常与神经血管瓦解、血脑屏障功能缺陷、微血管功能紊乱等过程有关。这些病理过程降低大脑血流量, 从而导致相应的含氧量和营养物质减少, 引起细胞外pH值降低, 介导细胞凋亡、蛋白质错误折叠及兴奋毒性等一系列过程。质子已成为神经元中十分重要的信号分子, 然而直接调节质子的释放量, 改善大脑酸碱环境是极其困难的, 因此通过调节ASICs来影响碱性环境, 进而治疗神经退行性疾病可能是神经退行性疾病有效的潜在的防治途径。目前已确认的几种ASIC的特异性阻断剂, 比如PcTx1和APETx2, 其治疗神经退行性疾病的临床效果仍未确定。随着生物和分子技术的进步, ASIC功能和结构将会更加明确化, 这有助于研发治疗神经退行性疾病的药物。

当前有关ASICs在神经退行性疾病中的作用机制仍然不清楚。因此, 在未来的研究中, 应该更加注重ASICs功能和结构的探索以及临床运用的有效性, 这不仅能为我们理解ASICs在退行性疾病的发展过程中的作用, 也为神经退行性疾病的防治提供了新的靶点和理论依据。

参考文献

1. Barbalace MC, Malaguti M, Giusti L, et al. Anti-inflammatory activities of marine algae in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12). pii: E3061.
2. Mango D, Nistico R. Acid-sensing ion channel 1a is involved in N-methyl D-aspartate receptor-dependent long-term depression in the hippocampus[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 555.
3. Vullo S, Kellenberger S. A molecular view of the function and pharmacology of acid-sensing ion channels[J]. *Pharmacol Res*, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.005.
4. Bartoi T, Augustinowski K, Polleichtner G, et al. Acid-sensing ion channel (ASIC) 1a/2a heteromers have a flexible 2:1/1:2 stoichiometry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(22): 8281-8286.
5. Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, et al. Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH[J]. *Nature*, 2007, 449(7160): 316-323.
6. Lin SH, Chien YC, Chiang WW, et al. Genetic mapping of ASIC4 and contrasting phenotype to ASIC1a in modulating innate fear and anxiety[J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 41(12): 1553-1568.
7. Vann KT, Xiong ZG. Acid-sensing ion channel 1 contributes to normal olfactory function[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 337: 246-251.
8. Sun C, Wang S, Hu W. Acid-sensing ion channel 1a mediates acid-induced inhibition of matrix metabolism of rat articular chondrocytes via the MAPK signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 443(1/2): 81-91.
9. Xie ZY, Chen L, Zhang C, et al. Acid-sensing ion channel 1a regulates fate of rat nucleus pulposus cells in acid stimulus through endoplasmic reticulum stress[J]. *Biores Open Access*, 2018, 7(1): 2-9.
10. Xiong ZG, Xu TL. The role of ASICS in cerebral ischemia[J]. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*, 2012, 1(5): 655-662.
11. Song N, Lu Z, Zhang J, et al. Acid-sensing ion channel 1a is involved in ischaemia/reperfusion induced kidney injury by increasing renal epithelia cell apoptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3429-3440.
12. Radu BM, Banciu A, Banciu DD, et al. Acid-sensing ion channels as potential pharmacological targets in peripheral and central nervous system diseases[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2016, 103: 137-167.
13. Fazia T, Pastorino R, Notartomaso S, et al. Acid sensing ion channel 2: a new potential player in the pathophysiology of multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(10):1233-1243.
14. Sherwood TW, Lee KG, Gormley MG, et al. Heteromeric acid-sensing ion channels (ASICs) composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(26): 9723-9734.
15. Gupta SC, Singh R, Asters M, et al. Regulation of breast tumorigenesis through acid sensors[J]. *Oncogene*, 2016, 35(31): 4102-4111.
16. Yang L, Hu X, Mo YY. Acidosis promotes tumorigenesis by activating AKT/NF-kappaB signaling[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(1/2): 179-188.
17. Shteinikov VY, Potapieva NN, Gmiro VE, et al. Hydrophobic amines and their guanidine analogues modulate activation and desensitization of ASIC3[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7). pii: E1713.
18. Schuhmacher LN, Smith ES. Expression of acid-sensing ion channels and selection of reference genes in mouse and naked mole rat[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 97.
19. Wang YZ, Xu TL. Acidosis, acid-sensing ion channels, and neuronal cell death[J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 44(3): 350-358.
20. Ritchie MF, Zhou Y, Soboloff J. Transcriptional mechanisms regulating Ca²⁺ homeostasis[J]. *Cell calcium*, 2011, 49(5): 314-321.
21. Wang D, Zhu H, Cheng W, et al. Effects of hypoxia and ASIC3 on nucleus pulposus cells: From cell behavior to molecular mechanism[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109061.
22. Gründer S, Geissler HS, Bässler EL, et al. A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(8): 1607-1611.
23. Hoshikawa M, Kato A, Hojo H, et al. Distribution of ASIC4 transcripts in the adult wild-type mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 651: 57-64.
24. Gan L, Cookson MR, Petrucelli L, et al. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1300-1309.
25. Coelho DS, Moreno E. Emerging links between cell competition and Alzheimer's disease[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(13). pii: jcs231258.
26. Sun X, He G, Qing H, et al. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(49): 18727-18732.
27. Yingjun G, Xun Q. Acid-sensing ion channels under hypoxia[J]. *Channels*, 2013, 7(4): 231-237.
28. Mango D, Nistico R. Role of ASIC1a in Abeta-induced synaptic alterations in the hippocampus[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 61-65.
29. Foolad F, Khodaghohi F, Javan M. Sirtuins in Multiple Sclerosis: The crossroad of neurodegeneration, autoimmunity and metabolism[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 34: 47-58.
30. Jana A, Pahan K. Sphingolipids in multiple sclerosis[J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(4): 351-361.
31. Vergo S, Craner MJ, Etzensperger R, et al. Acid-sensing ion channel 1 is involved in both axonal injury and demyelination in multiple sclerosis and its animal model[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 2): 571-584.
32. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis[J]. *Biomedicine*, 2019, 7(1). pii: E14.
33. Friese MA, Craner MJ, Etzensperger R, et al. Acid-sensing ion

- channel-1 contributes to axonal degeneration in autoimmune inflammation of the central nervous system[J]. *Nat Med*, 2007, 13(12): 1483-1489.
34. Ortega-Ramírez A, Vega R, Soto E. Acid-Sensing ion channels as potential therapeutic targets in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3728096.
35. Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, et al. Mangiferin: a multipotent natural product preventing neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's disease models[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104336.
36. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8): 901-905.
37. Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, et al. Infectious etiologies of parkinsonism: pathomechanism and clinical implications[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 652.
38. Gu XS, Wang F, Zhang CY, et al. Neuroprotective effects of paeoniflorin on 6-OHDA-Lesioned rat model of Parkinson's disease[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 2923-2936.
39. Arias RL, Sung ML, Vasylyev D, et al. Amiloride is neuroprotective in an MPTP model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(3): 334-341.
40. Joch M, Ase AR, Chen CX, et al. Parkin-mediated monoubiquitination of the PDZ protein PICK1 regulates the activity of acid-sensing ion channels[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(8): 3105-3118.
41. Sun X, Cao YB, Hu LF, et al. ASICs mediate the modulatory effect by paeoniflorin on alpha-synuclein autophagic degradation[J]. *Brain Res*, 2011, 1396: 77-87.
42. Park S, Colwell CS. Do disruptions in the circadian timing system contribute to autonomic dysfunction in Huntington's disease?[J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(2): 291-303.
43. Smith-Dijak AI, Sepers MD, Raymond LA. Alterations in synaptic function and plasticity in Huntington disease[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(4): 346-365.
44. Josefsen K, Nielsen SM, Campos A, et al. Reduced gluconeogenesis and lactate clearance in Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(3): 656-662.
45. Wong HK, Bauer PO, Kurosawa M, et al. Blocking acid-sensing ion channel 1 alleviates Huntington's disease pathology via an ubiquitin-proteasome system-dependent mechanism[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(20): 3223-3235.
46. Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, et al. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(17): 6752-6757.
47. Zhou RP, Wu XS, Wang ZS, et al. Novel insights into acid-sensing ion channels: implications for degenerative diseases[J]. *Aging Dis*, 2015, 7(4): 491-501.
48. Wan L, Xu K, Chen Z, et al. Roles of post-translational modifications in spinocerebellar ataxias[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 290.
49. Diallo A, Jacobi H, Cook A, et al. Prediction of survival with long-term disease progression in most common spinocerebellar ataxia[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8): 1220-1227.
50. Zühlke C, Dalski A, Hellenbroich Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): phenotype-genotype correlation studies in intermediate alleles[J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10(3): 204-209.
51. Vig PJ, Hearst SM, Shao Q, et al. Knockdown of acid-sensing ion channel 1a (ASIC1a) suppresses disease phenotype in SCA1 mouse model[J]. *Cerebellum*, 2014, 13(4): 479-490.
52. Jones NG, Slater R, Cadiou H, et al. Acid-induced pain and its modulation in humans[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(48): 10974-10979.
53. He QL, Chen Y, Qin J, et al. Osthole, an herbal compound, alleviates nucleus pulposus-evoked nociceptive responses through the suppression of overexpression of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in rat dorsal root ganglion[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(6): BR229-BR236.
54. Bulsiewicz WJ, Shaheen NJ, Hansen MB, et al. Effect of amiloride on experimental acid-induced heartburn in non-erosive reflux disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(7): 1955-1959.
55. Cadiou H, Studer M, Jones NG, et al. Modulation of acid-sensing ion channel activity by nitric oxide[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(48): 13251-13260.

本文引用: 陈杉杉, 郭潇潇, 周寿红. 酸敏感离子通道与神经退行性疾病关系的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1291-1297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.035

Cite this article as: CHEN Shanshan, GUO Xiaoxiao, ZHOU Shouhong. Research progress in the relationship between acid-sensitive ion channels and neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1291-1297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.035