

CIC2 调节中枢神经系统发育及其机制的研究进展

赫飞翔 葛子路 杨 志 李红丽

摘 要 II型电压门控氯离子通道(type 2 voltage-gated Cl^- channel, CIC2)是一类主要分布于细胞膜上的能够转运氯离子及其他阴离子的通道蛋白,在多种生物进程中发挥重要作用。CIC2广泛分布于中枢神经系统中,参与调节神经元的兴奋性和神经胶质细胞的水电解质平衡。同时,过度活化的CIC2可导致神经细胞的凋亡,其机制可能与CIC2抑制了 $\text{PI}_3\text{K}-\text{Akt}$ 的表达有关。本文就CIC2的结构和其中枢神经系统的分布及其近年在中枢神经系统发育损伤中作用的研究进展做一综述。

关键词 II型电压门控氯离子通道 中枢神经系统 神经发育 细胞凋亡

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.051

氯离子通道是分布于细胞膜或细胞器膜上的一类能够转运氯离子及其他阴离子的通道蛋白,它是体内最重要、最丰富的阴离子通道^[1]。氯离子通道在多种生物进程中发挥重要作用,如细胞周期和细胞凋亡的调节、细胞体积的调节、突触的传递和细胞兴奋性的调节等^[2-6]。电压门控型氯离子通道(voltage-gated Cl^- channel, CIC)是氯离子通道的一种,也是目前在原、真核生物中研究得较为深入的一类氯离子通道。

一、CIC的结构特性和分类

从细菌到人类的所有的生物体中均能找到CIC的同源体,例如大肠杆菌、酿酒酵母中均有CIC的存在^[7]。细菌CIC蛋白的三维晶体结构模型显示CIC蛋白的跨膜区由A~R共18个倾斜排布在细胞膜上的 α -螺旋组成^[8]。对大肠杆菌CIC(EcCIC)结构的研究表明,EcCIC由两个完全相同的亚基组成一个近似菱形的复合体,其长轴10nm、短轴5.5nm,每个亚基的形状近似三角形,两个亚基反向平行排列,并且成轴对称关系^[9]。EcCIC的主体完全嵌合在脂质双分子层内,只有N端和C端伸入胞质内。EcCIC的两个通道位于每一个亚基的中心,形成双管型的通道结构。两个通道相互独立,具有不同的电压依赖性,两个通道的开启互不干涉,但通道的关闭却受同一闸门

控制^[1]。整个CIC家族蛋白的跨膜区结构基本相似^[7]。

首先被发现的是存在于电鳗电器官中的CIC0,而在哺乳动物中第1个被克隆出来的是CIC1。目前哺乳动物的CIC共有9种,依据同源性可将CIC家族分为3类:第1类包括CIC0、CIC1、CIC2,这类CIC主要在质膜上发挥作用;第2类包括CIC3、CIC4和CIC5,这类CIC主要在胞内细胞器膜上发挥作用;第3类包括CIC6、CIC7,与第2类相似主要在细胞器膜上发挥作用。不同类型的CIC发挥不同的功能,如CIC1的功能主要在于稳定骨骼肌细胞膜电压,而溶酶体CIC7的破坏会导致骨质疏松症和溶酶体贮积病^[7,10]。由于CIC2在细胞质膜上分布的特性和其在神经系统研究中领域所受的高关注度,本文主要探讨CIC2在神经发育中的作用。

编码CIC2的mRNA存在于几乎所有的细胞和组织中,其中以脑和上皮组织中分布最多^[11],在脑中,CIC2在海马的锥体细胞和小脑的浦肯野细胞内高度表达,还存在于神经胶质细胞中^[8]。细胞膜上的负电位增大、细胞体积增大、细胞内离子浓度增高、轻度细胞外酸化环境等均能激活CIC2^[11]。小鼠体内CIC2受损可导致睾丸和视网膜的变性退化,这与生殖细胞和光感受器分别依赖支持细胞和视网膜色素上皮细胞(RPE)介导的跨膜转运,而CIC2的损坏使转运受阻进而破坏了生殖细胞和光感受器内的离子平衡有关^[3,4]。

二、CIC2参与调控神经元兴奋性

中枢神经系统中,神经元的主要功能是传递信息,神经元之间或神经元与效应细胞之间的信息传递主要通过突触进行。CIC2能够调节 γ -氨基丁酸A

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(31271467);第三军医大学2014年校级大学生创新创业计划项目(201490035027);第三军医大学回国人员启动基金资助项目(2011XH001)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学学员旅11营(赫飞翔、葛子路、杨志),组织学与胚胎学教研室(李红丽)

通讯作者:李红丽,电子邮箱:lihongli@tmmu.edu.com

(γ -aminobutyric acid, GABA_A)受体介导的神经元中的氯离子浓度^[12,13]。位于突触后膜上的 GABA_A受体是配体门控的氯离子通道,根据 GABA_A受体的分布和激活后的电生理特性,可以将 GABA_A受体分成两大类:突触性 GABA_A受体和突触外 GABA_A受体,前者介导 GABA 能神经元的时相性抑制,后者则介导 GABA 能神经元的紧张性抑制。GABA_A受体的内源性配体 GABA 是一种天然存在的非蛋白质氨基酸,是哺乳动物脑内最重要的抑制性神经递质,脑内约 30% 左右的突触以 GABA 为神经递质,脑内广泛存在 GABA 能神经元,主要分布在大脑皮质、海马和小脑。由于细胞外的氯离子浓度远大于细胞内,GABA 和 GABA_A受体结合激活受体使氯通道开放,氯离子顺浓度梯度进入细胞膜内,膜内负电位增大产生超极化,使神经元的兴奋性下降,产生中枢抑制效应。但是如果氯离子在短时间内不能有效排出细胞外,以保持细胞内的低氯环境,反复激活 GABA_A受体则会引起细胞内氯离子超载,后者可增加氯离子内流的阻力,使突触后抑制作用明显减弱。

生理状态下,只有 HCO₃⁻和 Cl⁻能通过 GABA_A受体在胞内外流动,通常情况下细胞外这些离子的浓度均保持在恒定水平,并且 HCO₃⁻是调节细胞内 PH 的主要离子,其细胞内的浓度与细胞外浓度基本相同。因此细胞内 Cl⁻的浓度对 GABA_A能神经元的活性至关重要。与配体门控的氯离子通道介导氯离子内流不同的是,CIC2 是细胞膜上的内向整流氯通道,当细胞膜电位低于氯离子的平衡电位时,激活 CIC2 引起氯离子外流^[12]。对大鼠脊髓背根神经节上的 CIC2 研究表明,处于激活状态的 GABA_A受体将细胞外的氯离子转运入细胞内,CIC2 能够及时有效的将这些氯离子排出细胞外,避免氯离子在细胞内大量堆积。CIC2 的这种特性不但能维持氯离子的平衡电位在膜静息电位周围波动,还能避免神经元的兴奋性长时间过低,及时恢复神经元的兴奋性^[13]。

CIC2 的这种特性在防止颞叶性癫痫的发作中发挥重要作用。颞叶癫痫是大脑颞叶皮质锥体细胞异常放电所引起的严重临床病变。在颞叶性癫痫发作时,成熟神经元中主要的氯离子转运体(KCC2)活性明显下降,氯离子不能及时从细胞内转入细胞外,引起细胞内氯超载,降低 GABA 能神经元的抑制作用,使脑内兴奋-抑制作用失衡导致颞叶性癫痫的发生。最近的研究认为,成年动物的海马 CA 区,GABA 能神经元的紧张性抑制主要由 GABA_A受体的 $\alpha 5$ 亚基

介导,癫痫发作时,这种紧张性抑制作用明显减弱。有研究发现,癫痫发作时,大鼠 CA1 区锥体细胞膜上 CIC2 的活性上调,而特异性阻断 GABA_A受体的 $\alpha 5$ 亚基之后,由于 CIC2 的内向整流特性,大鼠 CA1 区锥体细胞膜上 CIC2 的活性下降^[14]。表明在癫痫发作时机体能通过上调神经元 CIC2 活性,及时恢复神经元的抑制作用,并且 CIC2 的这种作用与 GABA_A受体的 $\alpha 5$ 亚基的活性密切相关。

三、CIC2 参与调节神经胶质细胞水电解质平衡

神经胶质细胞对神经元的正常活动和物质代谢起重要作用。同时大脑和小脑发育中细胞构筑的形成都需要神经胶质细胞提供原初的框架结构,神经轴突再生也必须有胶质细胞的导引才能成功。作为细胞内最丰富的阴离子,氯离子在细胞膜电位调控和维持神经胶质细胞内水电解质平衡方面所发挥的重要作用逐渐凸显。CIC2 基因缺陷小鼠的脑和脊髓白质中的神经胶质附近会形成广泛的进行性海绵状空泡,这种空泡和巨头白质脑病伴皮质下囊肿(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, MLC)患者脑内出现的空泡形状和位置均非常相似^[11,15]。MLC 是脑白质营养不良的一种,患者常表现为一岁时出现畸形巨头,脑白质隆起及皮质下出现囊肿等。放射性检查显示患者大脑含水量较正常人增加,对患者的脑组织进行活检发现星形胶质细胞内有空泡存在^[16]。脑组织中空泡的产生往往与细胞膜表面的离子运输功能受损有关,因为离子运输受损会导致细胞渗透压的失衡并对细胞内稳态造成一定的干扰^[5,17-19],进而影响中枢神经系统的正常发育。而 CIC2 则被证实参与维持脑白质内的水和电解质的平衡。

脑白质主要由有髓鞘的轴突构成,这些轴突最重要的生理功能是传导冲动。动作电位的产生依赖于细胞膜内外水和电解质的平衡,而脑白质内的星形胶质细胞则是维持脑内水和电解质平衡最重要的细胞^[16],他们在脑白质内大量分布且互相之间联系密切。同时在脑白质内存在一个“盘状神经胶质”的合胞体,它是由星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞通过缝隙连接组成的巨大网络^[20]。这个巨大的合胞体在脑白质内的长距离水、电解质运输中发挥重要作用。在过去的认识中,K⁺一直被认为是星形胶质细胞中调节神经兴奋性的重要离子,钾离子通道 Kir4.1 在其中发挥重要作用。后来的研究发现 CIC2 和 Kir4.1 都存在于少突胶质细胞和星形胶质细胞

中,由于 ClC2 转运 Cl^- 和 HCO_3^- 的特性,ClC2 被认为在调节少突胶质细胞和星形胶质细胞之间缝隙离子的离子平衡和酸碱平衡中起重要作用。

近年来证实 MLC 的发病与基因表达有关,它是第 1 个被人们所知的由基因缺陷引起脑星形胶质细胞调节水电解质平衡紊乱的疾病^[20]。MLC1 和神经胶质细胞黏附分子编码基因 (GlialCAM) 是导致 MLC 发病的两个致病基因,其中 75% 的 MLC 患者是由于 MLC1 基因缺陷导致^[11]。GlialCAM 作为 MLC1 的亚基,两者都存在于轴突和星形胶质细胞间的局部连接中,敲除星形胶质细胞中的 MLC1 导致 GlialCAM 和 ClC2 的表达受抑制,而与 MLC1 不同的是,GlialCAM 还存在于中枢神经系统的髓鞘内^[11, 15]。GlialCAM 同时也是分布在神经胶质细胞上的 ClC2 的辅助性亚基,因此,GlialCAM 的异常很可能引起 ClC2 功能的异常,进而破坏中枢神经系统的正常功能。但是在随后的研究中却发现 CLCN2 (编码 ClC2 的基因) 基因敲除的小鼠脑组织中虽然产生了水肿样空泡,却没有引起明显的神经系统病理和功能改变,使 ClC2 在 MLC 的发生中所起的作用受到怀疑^[11]。GlialCAM 基因缺陷的 MLC 患者脑内 MLC1 和 ClC2 表达均受到影响,但是 MLC1 基因缺陷导致的 MLC 患者的临床症状较 GlialCAM 基因缺陷严重,具体的机制至今不明,这其中是否有 ClC2 的参与仍然值得进一步研究。而 Depienne 等^[20] 却认为 CLCN2 基因突变所导致的是一种新形式的 MLC,在人群中以常染色体隐性遗传方式存在,发生率较传统 MLC 低。在白质脑病数据库中筛选符合要求的 7 例患者,其中对照组为 3 例成年发病型白质脑病患者和 1 例小脑共济失调 X 连锁隐性遗传患者,实验组为 3 例幼年发病型白质脑病且 CLCN2 基因突变患者,通过 MRI 检查患者脑部病变情况。通过对患者 CLCN2 基因测序发现 p. Leu144_Ile145del 和 p. Ala500Val 的突变导致 ClC2 跨膜区的疏水性氨基酸表达异常,进而影响 ClC2 的功能。实验结果表明实验组脑髓鞘内确实存在进行性空泡,ClC2 是维持星形胶质细胞内水电解质平衡的重要部分,证实了 ClC2 在维持神经胶质细胞水电解质平衡中的重要作用。

四、ClC2 过度活化促进神经细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的一种基本生物学现象,在多细胞生物去除不需要的或异常的细胞中起重要的作用,生理性的细胞凋亡是维持体内细胞数量动态平衡的基本措施,病理性的细胞凋亡则会对机体的发育和正

常功能造成损害。在早期胚胎发育过程中,神经系统的发育起源于外胚层,在神经胚形成早期,神经管神经上皮中存在着大量具有定向分化能力的神经干细胞,乙醇、高浓度葡萄糖和咖啡因等均能对细胞的发育环境造成影响,任何原因引起神经干细胞的早期凋亡均可影响神经管的正常发育,对胚胎神经系统的发育影响极大。妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常,包括在妊娠前已存在但未被诊断的糖耐量异常或糖尿病。有研究指出 GDM 能引起神经干细胞的过度凋亡进而影响神经管的发育并引发神经管缺陷 (neural tube defects, NTDs)。

近年来的研究发现,氯离子在细胞凋亡中发挥的作用日益凸显。在对大鼠脑皮质神经元凋亡的研究中发现氯离子的过度外流是导致神经元凋亡的主要原因。在肿瘤坏死因子介导的大鼠肝细胞凋亡实验中,凋亡肝细胞中的氯电流是正常肝细胞的 5 倍,提示氯离子的过度外流在细胞凋亡中发挥重要作用。

细胞凋亡的原因和可能的机制层出不穷。大多数情况来自细胞外的凋亡诱导因素作用于细胞后可转化为细胞凋亡信号,并通过胞内不同信号转导途径,激活细胞死亡途径,最终导致细胞凋亡。目前研究较多的与细胞凋亡相关的信号转导系统主要有: PI_3K -Akt 信号系统、cAMP/PKA 信号系统、PTK 信号系统等。有研究表明 PI_3K -Akt 信号通路和氯离子通道间关系紧密,Junshan 等对从蟾毒中提取出的一种新型氯通道激活剂——蟾蜍二烯羟酸内酯的研究中发现,氯离子通道的过度活化,能抑制 PI_3K -Akt 通路的表达,促使肿瘤细胞的凋亡,达到抗肿瘤的效果。

4,4-二异硫氰基芪-2,2'-二磺酸 (4,4'-Diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid, DIDS) 是 ClC2 的非特异性阻断剂,在神经系统的研究实验中已证实 DIDS 阻断氯离子通道后可以抑制大鼠小胶质细胞的过度活化,使细胞保持正常的容积和生理功能。研究发现,DIDS 能够激活 PI_3K -Akt 通路抑制心肌细胞凋亡,减轻缺血/再灌注对心肌组织的损伤,提示氯离子通道的过度活化导致细胞的凋亡的发生,且这一过程很可能通过抑制 PI_3K -Akt 的表达实现的。同时 Ho 等发现在高糖诱导血管内皮细胞凋亡过程中, PI_3K -Akt 通路的磷酸化起到抑制细胞凋亡,保护血管内皮的作用也提示 PI_3K -Akt 通路在高糖诱导细胞凋亡途径中发挥重要作用。

PI₃K - Akt 信号途径是一条经典的信号途径,参与细胞凋亡的调控,并且主要表现为抑制细胞凋亡,可能与下面几种机制有关:①PI₃K - Akt 通过抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族成员的活化,抑制 caspase 导致细胞凋亡;②调节 bcl - 2 家族成员的活性,PI₃K - Akt 的激活可以使 bcl - 2 家族中的促凋亡蛋白 Bad 的 Ser136/Ser112 残基磷酸化,磷酸化的 Bad 与抑制细胞凋亡蛋白 bcl - 2 或 bcl - xL 解聚,使 bcl - 2 发挥抗凋亡作用;③抑制促凋亡基因 FasL 的表达,活化的 Akt 能够磷酸化 FKHR 蛋白,抑制 FKHR 进入细胞核诱导的 FasL 表达,从而抑制细胞凋亡;④转录因子 NF - κ B 活化进入细胞核,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡等。

目前已经证实母体妊娠糖尿病是导致新生儿畸形的重要因素,其引起新生儿畸形的概率高达 6% ~ 10%,其诱发的器官缺陷累及神经系统、心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统等,在诸多畸形中以神经管缺陷最为常见。而目前妊娠糖尿病导致神经干细胞凋亡的具体机制仍不清楚,使母体妊娠糖尿病致胎儿神经管缺陷在临床治疗上仍存在很大难度。因此,探究氯离子通道在妊娠糖尿病导致神经管缺陷中的作用将进一步推动对妊娠糖尿病导致神经管缺陷生理及病理全过程的了解。

CIC2 广泛存在于神经系统中,它在神经细胞凋亡过程中发挥的作用不可忽视。但目前 CIC2 过度活化和神经细胞凋亡关系的文献报道尚少,有研究指出在缺血缺氧性脑损伤中,CIC2 的过度活化导致了少突胶质细胞的凋亡,而氯离子通道阻断剂 DIDS 能在这一损伤中有效保护少突胶质细胞,这一发现无疑对 CIC2 的活性影响神经系统发育具有重要意义。

五、展 望

氯离子是机体内最重要、最丰富的阴离子,2 型电压门控氯离子通道(CIC2)作为众多氯离子通道的一种,是目前研究的热点,也是目前研究较为深入的一种电压门控通道。其在调节神经系统的兴奋性、参与神经组织发育中发挥重要作用,而 CIC2 的过度活化可能通过抑制 PI₃K - Akt 通路的磷酸化促进神经细胞的凋亡。神经系统作为机体中起主导作用的系统,调节神经元的兴奋性至关重要。关于 CLCN2 基因的缺陷是否是导致脑白质营养不良的原因之一,虽然目前仍存在争议,但 CIC2 对神经组织的保护作用越来越引起人们重视。CIC2 的过度开放是否是母体妊娠糖尿病导致胚胎神经管缺陷机制中的一个环节,

值得进一步深入研究,毫无疑问,高糖环境下抑制神经干细胞的早期凋亡,对确保胎儿神经管的正常发育具有非常重要的意义。目前 CIC2 在神经系统发育过程中的作用的具体机制仍有很多不清楚之处,对这一领域的研究仍需付出更多的努力。

参考文献

- 1 Duran C, Thompson CH, Xiao Q, *et al.* Chloride channels: often enigmatic, rarely predictable[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 95 - 121
- 2 Huang W, Liu M, Zhu L, *et al.* Functional expression of chloride channels and their roles in the cell cycle and cell proliferation in highly differentiated nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(9):
- 3 Blackiston DJ, McLaughlin KA, Levin M. Bioelectric controls of cell proliferation: ion channels, membrane voltage and the cell cycle[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(21): 3527 - 3536
- 4 Habela CW, Ernest NJ, Swindall AF, *et al.* Chloride accumulation drives volume dynamics underlying cell proliferation and migration[J]. *J Neurophysiol*, 2009, 101(2): 750 - 757
- 5 Niemeyer MI, Cid LP, Yusef YR, *et al.* Voltage - dependent and - independent titration of specific residues accounts for complex gating of a CIC chloride channel by extracellular protons[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 7): 1387 - 1400
- 6 Foldy C, Lee SH, Morgan RJ, *et al.* Regulation of fast - spiking basket cell synapses by the chloride channel CIC - 2[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1047 - 1049
- 7 Jentsch TJ. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2008, 43(1): 3 - 36
- 8 Xu L, Zhang S, Fan H, *et al.* CIC - 3 chloride channel in hippocampal neuronal apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(32): 3047 - 3054
- 9 Dutzler R. The structural basis of CLC chloride channel function[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(6): 315 - 320
- 10 Jentsch TJ, Neagoe I, Scheel O. CLC chloride channels and transporters[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15(3): 319 - 325
- 11 Blanz J, Schweizer M, Auberson M, *et al.* Leukoencephalopathy upon disruption of the chloride channel CIC - 2[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(24): 6581 - 6589
- 12 Staley K, Smith R, Schaack J, *et al.* Alteration of GABAA receptor function following gene transfer of the CLC - 2 chloride channel[J]. *Neuron*, 1996, 17(3): 543 - 551
- 13 Kita T, Ozoe F, Ozoe Y. Expression pattern and function of alternative splice variants of glutamate - gated chloride channel in the housefly *Musca domestica*[J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2014, 45: 1 - 10
- 14 Ge YX, Liu Y, Tang HY, *et al.* CIC - 2 contributes to tonic inhibition mediated by alpha5 subunit - containing GABA(A) receptor in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Neuroscience* 2011; 186: 120 - 127

C7 到 CSVL 的距离是水平线,距离越小,水平画线的难度越大,花费时间越长。本研究虽然利用计算机在 PACS 上测量,但 C7 - CSVL 重复测量,不论是同一医师还是不同医师间差异依旧有统计学意义,由此可见 CSVL 标画不确定性以及测量标准不统一性,势必影响躯干失平衡评价的准确性和可靠性,同时也影响学术间的交流。

3. 躯干失平衡角度法的评价优势:TALA 是笔者在临床工作中总结出来的新方法,经过试用,发现其具有如下优点:首先,耻骨联合位于身体的腹侧,且不受肠内容物和骨盆倾斜的影响,在 PACS 工作站上能清楚、准确的标画出 C7 椎体中心点和耻骨联合上缘中点,并且利用测量工具放大和调整窗位技术等功能,能够简单方便、快速准确的测量出躯干倾斜角度,并且能即时保存,以便比较,所以 TALA 不但有利于躯干倾斜程度和治疗效果的监测,也符合数字化医学影像学的发展方向。其次,AGFA 全下肢和全脊柱软件的使用,能在 1 次曝光的条件下把脊柱全长及骨盆完全拍摄在 1 幅影像内,能全面、整体的观察整个脊柱和骨盆的平衡、脊柱侧弯类型等。还有,PACS 工作站本身具有划线机测量角度的工具,操作更加方便、简单,此外,TALA 以骨盆中心为参考点,评价包括骶尾椎在内的整个脊柱,避免了(骨盆)骶椎倾斜的影响,而 C7 - CSVL 却不能。本研究中同一医师使用 TALA 测量时重复测量结果差异无统计学意义($P > 0.05$),具有很好的可重复性。

本研究表明,TALA 法测量点明确、可操作性强,可用于评价躯干失平衡;相比于 C7 - CSVL 测量法,

TALA 法所各测量值在不同测量医师间呈高度一致性、在同一医师重复测量间呈高度可重复性,因而显得可信性更高。

参考文献

- 1 叶启彬.脊柱侧弯外科学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2003:10 - 70
- 2 Kuklo TR,Potter BK,O'Brien MF, *et al.* Reliability analysis for digital adolescent idiopathic scoliosis measurements [J]. J Spinal Disord Tech, 2005,18(2):152 - 159
- 3 何家维,严志汉,虞志康,等.用中轴线距离法测量脊柱侧凸的研究[J].中华放射学杂志,2007,41(12):1360 - 1364
- 4 李明,倪春鸿,侯铁胜,等.特发性脊柱侧凸术后躯干失平衡及其原因分析[J].颈腰痛杂志,2003,24(6):327 - 330
- 5 米爽.青少年特发性脊柱侧弯手术治疗进展[J].重庆医学,2012,41(18):1866 - 1868
- 6 Grivas TB,Stavlas P,Koukos K, *et al.* Scoliosis and cavus foot. Is there a relationship? Study in referrals, with and without scoliosis, from school screening[J]. Stud Health Technol Inform, 2002,88:10 - 14
- 7 Benli IT, Tüzüner M, Akalin S, *et al.* Spinal imbalance and decompensation problems in patients treated with Cotrel - Dubousset instrumentation [J]. Eur Spine J,1996,5(6):380 - 386
- 8 邱贵兴,徐宏光,王以朋,等.青少年特发性脊柱侧凸术后失代偿原因分析及处理[J].中华外科杂志,2003,23(7):414 - 417
- 9 Suk SI, Lee SM, Chung ER, *et al.* Determination of distal fusion level with segmental pedicle screw fixation in single thoracic idiopathic scoliosis [J]. Spine,2003,28(5):484 - 491
- 10 Chen RQ,Watanabe K,Hosogane N, *et al.* Spinal coronal profiles and proximal femur bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Eur Spine J,2013,22(11):2433 - 2437

(收稿日期:2014 - 11 - 26)

(修回日期:2015 - 01 - 04)

(接第 177 页)

- 15 Maduke MC, Reimer RJ. Biochemistry to the rescue: a CIC - 2 auxiliary subunit provides a tangible link to leukodystrophy [J]. Neuron, 2012,73(5):855 - 857
- 16 Dubey M, Bugiani M, Ridder MC, *et al.* Mice with megalencephalic leukoencephalopathy with cysts: a developmental angle [J]. Ann Neurol,2015,77(1):114 - 131
- 17 Deisz RA, Wierschke S, Schneider UC, *et al.* Effects of VU0240551, a novel KCC2 antagonist, and DIDS on chloride homeostasis of neocortical neurons from rats and humans [J]. Neuroscience, 2014,277:831 - 841
- 18 Witte M, Reinert T, Dietz B, *et al.* Depolarizing chloride gradient in

developing cochlear nucleus neurons: underlying mechanism and implication for calcium signaling [J]. Neuroscience, 2014, 261: 207 - 222

- 19 van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in brain ion and water homeostasis [J]. The Lancet Neurology,2012,11(11):973 - 985
- 20 Depienne C, Bugiani M, Dupuits C, *et al.* Brain white matter oedema due to CIC - 2 chloride channel deficiency: an observational analytical study [J]. The Lancet Neurology,2013,12(7):659 - 668

(收稿日期:2015 - 01 - 06)

(修回日期:2015 - 01 - 23)