DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.03.009

3 讨论

钙离子介导了许多生命过程，包括生殖、基因表达、细胞分裂、生长和分化、肌肉收缩、神经递质合成和释放以及记忆的形成等。老化和AD中神经细胞胞内钙的变化是一个至关重要但却争论颇多的问题。AD病人出现的Aβ堆积、神经纤维缠绕和学习记忆障碍可能都有一个共同的早期损伤阶段，即钙超载[6]。同时Aβ也可以改变一系列信号传导途径，包括升高胞内游离钙[Ca^{2+}]i的水平，这一病理生理过程在AD中非常显著，Aβ导致的[Ca^{2+}]i升高可能是由于胞外Ca^{2+}内流增加，而不太可能是胞内贮存钙的释放[7]。同时，α7 nAChR受体依赖的Ca^{2+}通道的激活和乙酰胆碱的释放是学习记忆和认知功能中两个至关重要的过程，而Aβ(1~42)能抑制这两个过程[8]，表明钙离子和AD的典型病理改变Aβ存在密切联系，从钙离子入手研究AD损伤的早期机制及观察某些药物对其影响，可能是一较为有效的方法。

本实验表明NaN_3可导致细胞内钙离子超载。如何阻止钙超载这一初始病理生理过程，以避免一系列的继发性病理改变，是一个值得探讨的问题。近年来MT对钙超载的阻断作用较受重视，Zhang等[9]认为，MT对神经细胞[Ca^{2+}]i超载的抑制作用是MT抗老化的途径之一。MT能降低Aβ所致的神经母细胞瘤胞内Ca^{2+}的升高而起到神经保护作用[5]。Huang等[7]在研究Aβ的神经毒性时发现，Aβ可以导致钙超载，认为升高的钙离子是由胞外钙的内流而非胞内贮存钙释放而引起。本实验中急性分离的锥体细胞中发现NaN_3导致细胞内升高的钙更大的可能是来源于贮存钙，出现这一差异的原因可能是由于NaN_3和Aβ引起钙超载的机制不同所致。本实验显示MT可以抑制海马锥体细胞因氧化应激所致的[Ca^{2+}]i超载，并有量效关系，这和Pappolla等[5]的结果较为一致。不同剂量MT降低胞内升高的钙离子时，胞核、胞浆和细胞突起的[Ca^{2+}]i均降低，并未发现细胞内钙离子的重新分布现象，提示MT降低胞内[Ca^{2+}]i并不是通过促进钙离子的储存，可能是促进细胞内钙离子向细胞外的外流而引起，在实验中可观察到加入MT后某些细胞荧光强度明显低于未加NaN_3的正常细胞，再次提示此时该离子的外运可能处于活跃状态，但要证实这一结论，还需要采用膜片钳等技术对钙离子通道进行实时监测。

NaN_3可导致氧化应激，从而引起神经细胞的氧化性损伤，加速神经细胞的老化过程，由于NaN_3致氧化应激的早期反应是钙超载，而本实验在海马脑片和急性分离的海马锥体细胞中都观察到的MT具有明显的抑制钙超载的作用，提示MT能通过抑制这一过程而起神经保护作用。本实验还显示大剂量MT的作用能被GABA-A受体阻断剂Bicu部分阻断，提示GABA能神经递质参与了MT作用的调节。

参考文献：

[1] Chen M, Durr J, Fernandez H L. Possible role of calpain in normal processing of beta-amyloid precursor protein in human platelets[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273(1): 170-175.

[2] Ronnback A, Fowler C J. beta-Amyloid(25-35) inhibits the activity of inositol(1, 4, 5)-trisphosphate-5-phosphatase[J]. Amyloid, 2000, 7(2): 90-94.

[3] Kawahara M, Kuroda Y, Arispe N. Alzheimer's beta-amyloid, human islet amylin, and prion protein fragment evoke intracellular free calcium elevations by a common mechanism in a hypothalamic GnRH neuronal cell line[J]. J Biol Chem, 2000, 275(19): 14077-14083.

[4] Zhu Y J, Lin H, Lal R. Fresh and nonfibrillar amyloid beta protein (1-40) induces rapid cellular degeneration in aged human fibroblasts: evidence for AbetaP-channel-mediated cellular toxicity[J]. FASEB J, 2000, 14(9): 1244-1254.

[5] Pappolla M A, Sos M, Omar R A, *et al*. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide[J]. J Neurosci, 1997, 17(5): 1683-1690.

[6] Chen M, Fernandez H L. The Alzheimer's plaques, tangles and memory deficits may have a common origin. Part V: why is Ca^{2+} signal lower in the disease[J]? Front Biosci, 1999, 4(1): 9-15.

[7] Huang H M, Ou H C, Hsieh S J. Blockage of amyloid beta peptide-induced cytosolic free calcium by fullerenol-1, carboxylate C60 in PC12 cells[J]. Life Sci, 2000, 66(16): 1525-1533.

[8] Wang H Y, Lee D H, D'Andrea M R. beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology[J]. J Biol Chem, 2000, 275(8): 5626-5662.

[9] Zhang Q Z, Zhang J T. Inhibitory effects of melatonin on free intracellular calcium in mouse brain cells[J]. Acta Pharmacol Sina, 1999, 20(3): 206-210.

（编辑 郭建秀）

离心机转速的写法及相对离心力的正确表示

有的作者将离心机转速用rpm表示，这已是非法定单位写法了。正确的写法是：当低速离心时用r/min表示；当高速或超速离心时用相对离心力“×g”表示，g是斜体，前面是乘号。

（本刊编辑部）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net