

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.052

水甘油通道蛋白结构与功能与疾病研究进展*

孙夕林^{1,2} 赵周社³ 李宏利³ 林艳红^{1,2} 王 凯^{1,2} 申宝忠^{1,2△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像中心 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学分子影像研究中心 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 美国通用电气医疗集团(中国) 北京 100176)

摘要: 水甘油通道蛋白(aquaglyceroporins)属于内在膜蛋白(major intrinsic protein, MIP)家族成员,是既可以运输水分子,又可以运输甘油等小分子物质穿透细胞膜等生理屏障的双功能水通道蛋白(aquaporin, AQP)。研究发现其在人和其他生物的许多脏器中广泛分布,研究表明,其生理状态的改变与许多疾病的发生、发展及预后密切相关。本文从水甘油通道蛋白的基本结构、功能和相关疾病的关系,以及针对甘油水通道蛋白靶向治疗等方面的研究进展进行综述。

关键词: 水甘油通道蛋白;甘油;靶向治疗

中图分类号: Q593; R34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7197-04

Progress in Structure, Function and Diseases of Aquaglyceroporins*

SUN Xi-lin^{1,2}, ZHAO Zhou-she³, LI Hong-li³, LIN Yan-hong^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, SHEN Bao-zhong^{1,2△}

(1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Molecular Imaging Research Center, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 General Electric Medical Group (China), Beijing, 100176, China)

ABSTRACT: Water glycerol channel protein (aquaglyceroporins) is a member of intrinsic membrane proteins (major intrinsic protein, MIP), it both can selectively transport water and glycerol across biological membrane barriers in normal cells. Previous studies have shown that the mechanisms of aquaglyceroporins play an important role in our body metabolism. This article focuses on the relationship among the basic structure, functions of the aquaglyceroporins and related diseases. Finally, the current and emerging progress in targeted therapies of aquaglyceroporins will be introduced.

Key words: Aquaglyceroporins; Glycerol; Targeted therapy

Chinese Library Classification (CLC): Q593; R34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7197-04

前言

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是指细胞膜上能选择性地高效转运水分子的内在膜蛋白(major intrinsic protein, MIP)家族成员,分子质量在 23~31 kD。AQP 家族是一类结构高度保守的蛋白家族。迄今,在哺乳动物体内发现至少存在 13 种 AQPs 亚型(AQP0~AQP12),广泛分布于全身不同部位,介导不同类型细胞膜上水和小分子物质的跨膜转运,与人类的健康和疾病紧密相关。按照其转运小分子物质的特性分为纯水通道(orthodox aquaporins)和水甘油通道(aquaglyceroporins)。前者包括 AQP1、2、4、5 和 8 专门转运水分子,含有水通道蛋白的细胞膜对水的渗透率是无水通道蛋白的 50 倍;另一类是水甘油通道蛋白,包括 AQP3、7、9 和 10,它们能够转运小的碳水化合物,尤其是甘油(glycerol)及其代谢的中间产物,其中 AQP9 也可以

转运更小的极性溶质,比如氨基酸、糖类、甚至亚硝酸盐[1-3]。本文从水甘油通道蛋白的基本结构、功能与相关疾病的关系,以及针对甘油水通道蛋白靶向治疗等方面的研究进展进行综述。

1 水通道蛋白与水甘油通道蛋白概述

1.1 水通道蛋白

水通道蛋白具有相似的三维结构,以 AQP1 为例,AQP1 单体是一条由 269 个氨基酸残基构成的单肽链,研究发现,AQP1 分子前半段的氨基酸序列具有明显的相关性,由此推测,AQP1 可能是通过基因复制进化而来的。该单肽链在细胞膜上往返折叠,形成由 6 个 α -螺旋组成的跨膜区域,并且肽链的 N 端和 C 端均位于胞质内;5 条环状连接结构(A~E loop)将 6 个跨膜区域连接起来。目前,人们普遍认可的水通道蛋白的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81130028;31210103913;81471724;81101088);黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302);中国博士后科学基金项目(2012M510095;2013T60388);黑龙江省博士后基金(LBH-Z12199;LBH-TZ0414);黑龙江省自然科学基金委留学归国科学基金(LC2013C26);黑龙江省领军人才梯队后备带头人资助资金;哈尔滨市科技创新人才研究专项资金(2014RFQJ011);哈尔滨医科大学伍连德青年科学基金(WLD-QN1119);哈尔滨医科大学附属第四医院杰出青年基金;黑龙江省高分子影像重点实验室基金

作者简介:孙夕林(1981-),副教授,主要研究方向:肿瘤功能及分子成像与靶向治疗

△通讯作者:申宝忠, E-mail: shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2014-06-10 接受日期:2014-07-02)

三维结构是“沙漏模型(hourglass model)”,该模型指出,多肽链中的两个半螺旋结构,B环和E环含有高度保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(Asn-Pro-Ala,NPA)序列,B环和E环向内折叠进入质膜双分子层,两个高度保守的NPA序列在质膜的磷脂双分子层的中间位置相互结合,6条 α -螺旋跨膜区域包围在其四周,共同构成了一个可以供水分子选择性通过的亲水通道^[3-6]。

1.2 水甘油通道蛋白

尽管水通道蛋白和水甘油通道蛋白具有相似的结构,但是,一级结构上少数N端氨基酸序列的不同导致二者的功能具有明显差异,前者仅仅转运水分子,而后者既可以转运水也可以转运甘油^[4-6]。水甘油通道与水通道相比较,前者转运甘油的速度明显低于水转运速度。这可能与通道结构、转运的物质分子有关。这也成为开发水甘油通道磁共振分子成像(aquaglyceroporin MR, AGP MR)的医学物理基础。

1.3 水通道蛋白和水甘油通道蛋白的调节机制

水通道蛋白和水甘油通道蛋白的功能调节机制相似。AQP_s对水、甘油的转运功能及其表达水平的调节机制主要可

以分为三种:第一种是通过磷酸化来直接调节AQP_s的功能活性。经机制研究分析,AQP1、AQP2、AQP3、AQP4、AQP5、AQP7等亚型中均含有蛋白激酶A (protein kinase A,PKA)和蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)磷酸化作用的同源序列,磷酸化过程与AQP_s的转运作用、门控特性以及蛋白表达的重新再分布密切相关。因此,这些AQP_s亚型受磷酸化作用的直接调节。第二种是水通道蛋白直接为pH值所调节,至少有三种水通道蛋白受PH值调节。第三种是通过改变生物膜上AQP的含量来调节水的跨膜流动,例如AQP1、AQP2、AQP3、AQP5、AQP8可在某些物质的作用条件下重新分布,这主要是通过胞吐及胞吞作用使胞质内水通道蛋白的贮存囊泡与质膜上的蛋白循环交换,调节质膜上功能性AQP_s的含量,进而调节细胞膜对水分子、甘油以及其他小分子的通透性。

2 水甘油通道蛋白结构、功能和与疾病

目前,研究结果表明,参与甘油转运的水甘油通道蛋白有AQP3、7、9和10,其在结构、功能及与疾病的关系方面有明显的不同(表1)。

表1 人4种水甘油通道蛋白结构、功能与疾病关系

Table 1 The relationship between the structure, function and diseases of four kinds of aquaglyceroporins

Name	Chromosomal localization	No. of amino acids	Tissue localization	Physiological functions	Related diseases
AQP3	9q13	292	Epidermal keratinocytes, Tumor cells	Epidermal glycerol transport, Hydration, Cell metabolism	Xerosis cutis, Excessive growth of tumor cells
AQP7	9q13	342	Adipocytes, kidney	Adipocyte to release glycerol, Gluconeogenesis, Glycerol reabsorption in the Kidney	Hypoglycemia, Obesity, Insulin resistance, Kidney injury
AQP9	15q22	295	Brain, Nerves, Liver	Glycerol absorbed in the liver	Hypoglycemia
AQP10	1q21	301	Intestinal	Glycerol absorption in the intestine	

2.1 AQP3

AQP3是一种较早发现的水通道蛋白亚型,其主要存在于哺乳动物表皮的角质层细胞以及红细胞膜上,人类的AQP3基因定位于第9号染色体(9q13),编码的蛋白质全长为292个氨基酸。AQP3不但可以转运甘油,而且一些研究数据显示三价锑或砷化合物也能通过AQP3进行转运。目前,关于AQP3在表皮角质层细胞中转运甘油的作用机制的研究相对较多,研究结果表明,AQP3介导的甘油转运作用与皮肤自身的水化作用关系密切。通过对敲除了AQP3基因的小鼠进行表型分析发现,将小鼠表皮的角质层细胞对甘油的转运量减少至原来的1/2,水分子的转运也将减少至原有的1/4,角质层细胞的水化作用明显受损,进而出现皮肤干燥。随后的研究发现,由AQP3受损引起的甘油转运异常可以使皮肤的水化和弹性降低并削弱其生理屏障作用,而补充足够量的甘油则可以恢复这种由

AQP3受损而造成的皮肤正常生理功能受损的情况,这更进一步说明AQP3对甘油的转运作用具有十分重要的意义^[4,5]。最近更多的研究发现AQP3在不同肿瘤细胞呈现高表达,而且AQP3的表达与肿瘤细胞分化程度密切相关^[9]。这主要是由于肿瘤细胞代谢活跃,需要更多能量。肿瘤细胞通过高表达AQP3来增加对甘油的摄取能力,再通过甘油激酶将甘油转化成3-磷酸甘油(glycerol-3-phosphate,G3P),生成更多的能量供细胞无序增殖^[7]。

2.2 AQP7

人类的AQP7亚型基因同样也位于人的第9号染色体(9q13)上,该基因的编码产物是由342个氨基酸构成的蛋白质。AQP7的结构与其它水通道蛋白亚型的结构相似,由6个已经确认的 α -螺旋跨膜片段以及3个胞外连接环和2个胞内连接环构成,肽链的氨基末端和羧基末端均位于细胞膜的内侧。

AQP7 除在脂肪细胞(白色脂肪和棕色脂肪细胞)中表达之外^[6,8,9],同时在骨骼肌的肌原纤维细胞、睾丸和成熟精子、胃肠道以及肾脏等部位也有 AQP7 的表达。脂肪动员即脂肪酶逐步水解甘油三酯为游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)及甘油并释放入血以供其他组织氧化利用的过程。在脂肪细胞的脂肪动员过程中,AQP7 介导的甘油输出过程具有重要意义。AQP7 的功能异常将会破坏体内的脂肪代谢与糖代谢之间的联系。处于禁食状态下的老鼠,为了维持血糖恒定,可以通过激素调节使糖异生过程增强,从而使体内的脂肪动员增强。糖异生的主要原材料之一就是脂肪水解过程中产生的甘油。因此,甘油的正常转运,包括从脂肪细胞中输出以及随后被摄取进入肝细胞,对机体正常代谢活动的维持意义重大。脂肪细胞中 AQP7 功能异常一方面将会导致甘油无法快速有效的从脂肪细胞中输出而在脂肪细胞内堆积,甘油堆积可使甘油激酶活化,从而进一步增加 3-磷酸甘油和脂肪的生成量,使小鼠的皮下脂肪增多,出现肥胖;另一方面,由于甘油的来源减少,体内的糖异生过程无法正常进行,从而使小鼠的空腹血糖降低,无法维持长时间的禁食^[9]。这些结果均说明脂肪细胞中 AQP7 对甘油的转运作用是连接体内脂肪代谢和糖代谢的枢纽,同时将甘油的转运和肥胖的形成系统性结合,这对理解肥胖的形成机制及治疗具有重要的指导意义。此外,肾脏中的 AQP7 在甘油的重吸收过程中也发挥重要作用,研究发现,敲除 AQP7 基因后,机体对甘油的重吸收明显减少,而对水分子的转运却没有明显影响,只有当 AQP7 与 AQP1 二者同时缺乏时才显著影响水的重吸收,这说明肾脏中的 AQP7 主要介导甘油的重吸收过程。同时,AQP7 缺乏可以导致甘油尿现象,即由于肾脏对甘油的重吸收明显减少而使甘油随尿排出,严重时可以使尿液中的甘油浓度升高至正常的几千倍以上;由此可以推测,急性肾衰竭时出现的甘油尿现象,也可能是由于病变使 AQP7 受损所致。

2.3 AQP9

目前 AQP9 已经被证实存在于人类、小鼠以及大鼠等多种动物体内普遍存在,人类的 AQP9 基因位于第 15 号染色体(15q22),其编码蛋白质包括 295 个氨基酸。AQP9 的分布较其他的水甘油通道蛋白更为广泛,在中枢神经系统、视网膜、甲状腺、肺脏、胃肠道、肝脏、胰腺、睾丸以及胎膜等组织器官中均有表达^[10]。虽然 AQP9 在体内广泛分布,但对其具体的生理调节功能的研究仍相对较少,初步的研究结果显示,肝细胞膜表面的 AQP9 参与肝细胞对甘油的摄取。脂肪细胞中的 AQP7 负责将脂肪动员产生的甘油运输至血液,而甘油随循环到达肝脏后,则通过 AQP9 将甘油从血液转运至肝细胞,最终在肝脏内作为原料进行糖异生,维持机体血糖水平的稳定。因此,甘油从脂肪细胞到肝细胞的转运是通过 AQP7 和 AQP9 共同协调完成的。AQP9 的功能异常将影响糖异生的进行而导致低血糖,同时,研究还发现 AQP9 的功能异常与胰岛素抵抗的形成密切相关。

2.4 AQP10

对 AQP10 亚型的研究最晚,到 2001 年才完成对 AQP10 的克隆,到目前为止,仅在十二指肠和空肠中发现其表达,其基因定位于第 1 号染色体(1q21),现已知编码蛋白质全长 301 个氨基酸。目前,AQP10 的甘油转运作用对机体正常代谢的意义

还有待深入研究,但由于它主要在小肠中表达,因此推测其可能介导参与了甘油等部分小分子物质的跨肠黏膜转运,但 AQP10 的具体生理功能及其功能异常引起的主要临床表现还需深入研究。

3 水甘油通道蛋白表达异常相关疾病及其分子靶向治疗

在异常水甘油通道蛋白引起疾病中,最受临床关注的是代谢性疾病和肿瘤。代谢性疾病以肥胖、糖尿病、肾脏功能异常和皮肤干燥最为常见^[6-10]。一些针对引起肥胖、肿瘤细胞水甘油通道蛋白分子靶向治疗也随之成为研究的热点。

3.1 肥胖

AQP7 与肥胖具有密切关系。一些基础研究发现,AQP7 基因敲除可引发大鼠脂肪肝。Hara-Chikuma 等通过对 16 周龄的 AQP7 基因敲除小鼠和正常小鼠的研究发现,两者的体重虽然没有明显差别^[8,9],但 AQP7 基因敲除小鼠的体型相对短小,同时体内的脂肪含量是正常小鼠的 3 倍多,并出现脂肪细胞肥大现象。研究还发现,由于 AQP7 的功能缺陷,与正常小鼠相比,实验组小鼠对甘油的转运速度明显降低,仅为正常的其三分之一,但脂肪的水解作用却无明显变化;脂肪细胞内的脂肪酸、甘油以及甘油三酯含量明显升高,但血清中的相应指标却无明显变化。Marrades 等对肥胖人群和体瘦人群腹部皮下脂肪中 AQP7 mRNA 的表达进行了比较,发现与体瘦者相比,肥胖者皮下脂肪中 AQP7 mRNA 的表达量显著减少^[10]。Ceperuelo-Mallafre V 等也发现严重肥胖者脂肪细胞中的 AQP7 的表达水平比轻微肥胖者以及体瘦者明显降低,同时,血液中的甘油含量也明显低于后两者^[11,15]。以上研究证明 AQP7 在细胞膜上的表达差异或者 AQP7 的功能异常,可能是导致肥胖的重要原因之一。研究者同时发现噻唑啉二酮类(thiazolidinedione, TDZ)药物对 AQP7 的活性具有显著的调节作用,可加速甘油的转运从而对肥胖治疗具有一定疗效^[12]。

3.2 脂肪肝

AQP9 异常表达和功能异常是发生脂肪肝的重要原因之一^[13]。研究发现在采用油酸诱导 L-02 肝细胞株脂肪变的模型中,随肝细胞脂肪变性程度加重,AQP9 的表达也逐渐增加,而阻断 p38 MAPK 信号传导通路后,AQP9 在模型组的表达明显降低,肝脂肪变性的程度也有所降低。由此可见 AQP9 可能参与了肝细胞的脂肪代谢并与脂肪变性的形成有关,同时,p38 MAPK 信号传导通路对肝细胞脂肪变性模型中 AQP9 的表达具有调节作用。邱烈旺等研究结果表明,肝细胞脂肪变性模型中水甘油通道蛋白 AQP3 表达下调、AQP9 表达上调、AQP7 表达无明显差异,提示不同亚型的水甘油通道蛋白可能通过不同的机制参与了肝细胞非酒精性脂肪变性^[14]。由此可见,采用 AQP9 的抑制剂能够缓解脂肪肝。

3.3 肿瘤

研究发现,肿瘤组织新生毛细血管和毛细血管上 AQP1 表达明显增高^[17]。除此之外,多数肿瘤细胞上水甘油通道蛋白也呈现高表达,提高细胞对水和甘油摄取。比如:脑胶质瘤(AQP9)、肝细胞肝癌(AQP9)、肺癌(AQP3)、甲状腺癌(AQP7)、肾细胞癌(AQP3)和直肠癌(AQP3)等^[9]。最近的研究发现 AQP3 抑

制剂能够显著抑制非小细胞肺癌、胰腺癌、肾脏透明细胞癌等肿瘤细胞生长^[4]。含 Hg^{+} 的化合物对 AQP1 和 AQP3 具有明显的抑制作用,使用含 Hg^{+} 的化合物可以起到治疗肿瘤的作用。Liu 等人的研究提示表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF) 通过上调 AQP3 的表达来增强 MPC-83 胰腺癌细胞迁移能力^[17,18],这进一步表明 AQP3、7、9 可以被作为分子靶点进行分子靶向治疗。

4 小结与展望

在水通道蛋白研究的基础上,对水甘油蛋白通道的基础研究揭示了一些代谢疾病和肿瘤发生的分子机理。这些研究成果推动临床采用新技术和新方法对这些疾病开展早期诊断及治疗疗效的精确判断。如,目前基于多 b 值 DWI-MR 建立起来水通道蛋白磁共振成像(AQP-MR)成像技术已经成功地通过检测不同运动速度的水分子来间接揭示 AQP 的分布、数量和功能状态信息^[22-29],这为水甘油通道磁共振分子成像技术(AGP-MR)的进一步研发奠定了重要基础;同时有研究者利用放射性核素标记 AQP 的抑制剂,研发出来靶向 AQP 的分子成像探针,成功实现了 AQP 的在体可视化研究,这都为水甘油通道蛋白的研究提供了全新的路径^[30,31]。我们相信这些新的技术将会进一步推动针对水甘油通道蛋白这类新靶点的分子水平诊断、治疗及分子靶向治疗药物的研究和开发。

参考文献(References)

- [1] Benga G. Birth of Water Channel Proteins-the Aquaporins[J]. Cell Bio Int, 2003, 9(27): 701-709
- [2] D.L. Connolly, C.M. Shanahan, P.L. Weissberg. The aquaporins. A family of water channel proteins [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 1998, 30(2): 169-172
- [3] Benga G. Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: Past, Present, and Future[J]. IUBMB Life, 2009, 61(2): 112-133
- [4] Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins-new players in cancer biology[J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(5): 523-529
- [5] 郭晓强. 水甘油通道蛋白与甘油运输研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2007, 31(5): 487-489
Guo Xiao-qiang. Advances in research on aquaglyceroporin and glycerol transport [J]. Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences, 2007, 31(5): 487-489
- [6] 潘虹, 杨东英, 陈宏. 水-甘油通道蛋白 7 基因 (AQP7) 的研究进展 [J]. 中国牛业科学, 2012, 38(5): 53-57
Pan Hong, Yang Dong-ying, Chen Hong. The Progress of Water - glycerol channel protein 7 gene (AQP7)[J]. China Cattle Science, 2012, 38(5): 53-57
- [7] Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins-new players in cancer biology[J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(5): 523-529
- [8] Hara-Chikuma M, Sohara E, Rait, et al. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7 deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation[J]. J Biol Chem, 2005, 280(16): 15493-15496
- [9] MacDougald OA, Burant CF. Obesity and metabolic perturbations after loss of aquaporin 7, the adipose glycerol transporter [J]. PNAS, 2005, 102(31): 10759-10760
- [10] Marrades MP, Milagro FI, Martinez JA, et al. Differential expression of aquaporin7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 339(30): 785-789
- [11] Ceperuelo-Mallafre V, Miranda M, Chacon MR, et al. Adipose tissue expression of the glycerol channel aquaporin7 gene is altered in severe obesity but not in type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3640-3645
- [12] 邱烈旺, 顾陆昀, 吕琳, 等. 水甘油通道蛋白在非酒精性脂肪变性肝细胞模型中的表达及意义 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 622-625
Qiu Lie-wang, Gu Lu-yun, Lv Lin, et al. Expression of aquaglyceroporins in nonalcoholic hepatocyte steatosis and its significance [J]. Journal of Third Military Medical University, 2012, 34(7): 622-625
- [13] Jelen S, Wacker S, Aponte-Santamar C, et al. Aquaporin-9 Protein Is the Primary Route of Hepatocyte Glycerol Uptake for Glycerol Gluconeogenesis in Mice[J]. J. Biol. Chem, 2011, 286(52): 44319-44325
- [14] 郭晓强. 水甘油通道 3 介导的甘油运输与皮肤功能 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(12): 1416-1419
Guo Xiao-qiang. Aquaglyceroporin3-mediated glycerol transport and skin function [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2009, 30(12): 1416-1419
- [15] 王宏丽, 张薪薪. 水-甘油通道蛋白 AQP7 与高脂肪饮食诱导的小鼠肥胖机制的研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10): 1337-1338
Wang Hong-li, Zhang Xin-xin. Aquaglyceroporin7 and high fat diet inducing adiposity in mice[J]. Chin J Lab Diagn, 2009, 13(10): 1337-1338
- [16] 王川, 谭琴, 姜政, 等. 人水甘油通道蛋白 9 重组质粒的构建及表达 [J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38 (1): 20-23
Wang Chuan, Tan Cui, Jiang Zheng, et al. Construction and expressions of recombinant plasmid encoding human aquaglyceroporin9 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2013, 38 (1): 20-23
- [17] 潘雪阳. 水通道蛋白与肿瘤血管新生 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(4): 302-305
Pan Xue-yang. Aquaporins and the angiogenesis of tumors [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2008, 28 (4): 302-305
- [18] Liu WJ, Wang KH, Gong KM, et al. Epidermal growth factor enhances MPC-83 pancreatic cancer cell migration through the upregulation of aquaporin 3[J]. Molecular Medicine Reports, 2012, 6: 607-610
- [19] Sören J. Wacker, Camilo Aponte-Santamaría, Per Kjellbom, et al. The identification of novel, high affinity AQP9 inhibitors in an intracellular binding site [J]. Molecular Membrane Biology, 2013, 30 (3): 246-260
- [20] Martins AP1, Ciancetta A, de Almeida A, et al. Inhibition by Gold (III) compounds: New insights[J]. ChemMedChem, 2013, 8(7): 1086 - 1092
- [21] Igarashi H, Huber VJ, Tsujita M, et al. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema[J]. Neurol Sci, 2011, 32(1): 113-116 (下转第 7133 页)

- Journal, 2013, 34(5): 790-791
- [2] 邱付兰, 钟荣荣. 6020 例血培养病原菌的耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(20): 2245-2247
- Qiu Fu-lan, Zhong Rong-rong. Analysis of drug resistance of 6020 cases of pathogens isolated from blood culture [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2010, 7(20): 2245-2247
- [3] 丛玉隆. 检验医学高级教程[M]. 人民军医出版社, 2010: 452-458
- Zong Yu-long. Advanced course of laboratory medicine[M]. People's Medical Publishing House, 2010: 452-458
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. CLSI, 2008
- [5] 王传新, 王国礼. 2010 年最新现代检验医学技术及质量控制[M]. 人民卫生出版社, 2010: 123-127
- Wang Chuan-xin, Wang Guo-li. New modern medical laboratory technology and quality control of 2010. People's Medical Publishing House, 2010: 123-127
- [6] 武翠娥. 凝固酶阴性葡萄球菌在血培养中的临床价值分析[J]. 中国社区医师, 2011, 13(23): 124-126
- Wu Cui-e. Clinical value of coagulase negative staphylococci in blood culture[J]. Chinese Community Doctors, 2011, 13(23): 124-126
- [7] Prabhu K, Bhat S, Rao S. Bacteriologic profile and antibiotic gram of blood culture isolates in a pediatric care unit [J]. J Lab Physicians, 2010, 2(2): 85-88
- [8] 李智伟, 单新结. 血流感染病原菌分布和耐药分析[J]. 海南医学, 2012, 23(7): 80-82
- Li Zhi-wei, San Xin-jie. Analysis of blood infection pathogens and drug resistance[J]. Hainan Medical Journal, 2012, 23(7): 80-82
- [9] 章希文, 周勇, 王丽阳, 等. ICU 患者菌群分布及耐药性分析[J]. 浙江预防医学, 2010, 22(1): 24-25
- Zang Xi-wen, Zhou Yong, Wang Li-yang, et al. Analysis of flora distribution and drug resistance in patients with ICU [J]. Zhejiang Journal of Preventive Medicine, 2010, 22(1): 24-25
- [10] 陶黎黎, 胡必杰. 3644 瓶阳性血培养病原菌分析及双份血培养意义评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(2): 258-261
- Tao Li-li, Hu Bi-jie. Significance of training evaluation of 3644 bottles of positive blood analysis of pathogenic bacteria and double blood culture[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2010, 20(2): 258-261
- [11] Ruijs GJ, Bloembergen HM, Bruins MJ, et al. Identification and susceptibility testing of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa by direct inoculation from positive BACTEC blood culture bottles into VITEK2 [J]. JCI in Microbiol, 2004, 42(1): 7-11
- [12] 王云凤. 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对 IPM 耐药率的变迁[J]. 中华全科医学, 2011, 9(9): 1458-1459
- Wang Yun-feng. Changes of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae were resistant to IPM rate[J]. Chinese Journal of General Practice, 2011, 9(9): 1458-1459
- [13] 张波. 真菌感染的诊断及治疗概述[J]. 中国医药指南, 2010, 8(14): 40-41
- Zhang Bo. The diagnosis and treatment of fungal infection [J]. Guide of China Medicine, 2010, 8(14): 40-41
- [14] 刘瑛, 徐萍, 郝鹏, 等. 新生儿败血症病原学检测及临床研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 75-76
- Liu Ying, Xu Ping, Hao Peng, et al. Study and clinical study on the detection of pathogen of neonatal septicemia [J]. China Practical Medicine, 2011, 6(33): 75-76

(上接第 7200 页)

- [22] 赵周社, 肖智魁, 张泉. 水通道蛋白磁共振分子成像机制和应用进展[J]. 世界医疗器械, 2013, 19(11): 42-45
- Zhao Zhou-she, Xiao Zhi-kui, Zhang Quan. Progress of mechanism and application for Aquaporin using MRI molecular imaging [J]. International Medical Devices, 2013, 19(11): 42-45
- [23] 郭启勇, 辛军, 张新, 等. MRI 水扩散加权成像分子机理研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(7): 496-500
- Guo Qi-yong, Xin Jun, Zhang Xin, et al. Progress in the study of molecular mechanism in water diffusion weighted MRI[J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2013, 24(7): 496-500
- [24] Hironaka Igarashi, Mika Tsujita, Ingrid L. Kwee Water, et al. Influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 17 O JJVCPE MRI study in knockout mice [J]. NeuroReport, 2014, 25(1): 39-43
- [25] Keiji Ibat, Shinichi Takimoto, Toshinori, et al. Morisaku analysis of aquaporin-mediated diffusional water permeability by coherent anti-stokes raman scattering microscopy [J]. Biophysical Journal, 2011, 101(9): 2277-2283
- [26] 李佳慧, 李秋菊, 于冰, 等. DWI-MRI 多 b 值水通道蛋白分子成像机理和方法学研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(3): 186-189
- Li Jia-hui, Li Qiu-ju, Yu Bing, et al. Molecular imaging by DWI-MRI with multiple b values: mechanism and method [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2014, 25(3): 186-189
- [27] 雷正勇, 朱莉, 汤伟军, 等. 多 b 值弥散加权成像的综合应用研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2010, 27(1): 37-41
- Lei Zheng-yong, Zhu Li, Tang Wei-jun, et al. A comprehensive application research of multi b value diffusion weighted imaging[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2010, 27(1): 37-41
- [28] 李培岭, 翟昭华, 曾南林. 高值扩散加权成像在胶质瘤中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2013, 35(5): 422-425
- Li Pei-ling, Zhai Zhao-hua, Zeng Nan-lin. Study progress of high b value diffusion weighted imaging in glioma [J]. International Journal Medical Radiology, 2013, 35(5): 422-425
- [29] Joel R. Meyer, Arturo Gutierrez, Bryan Mock, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction [J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21(10): 1821-1829
- [30] Nakamura Y, Suzuki Y, Tsujita M, et al. Development of a novel ligand, [11C]TGN-020, for aquaporin-4 positron emission tomography imaging[J]. ACS Chem Neurosci, 2011, 2(10): 568-571
- [31] Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, et al. Aquaporin-4 positron emission tomography imaging of the human brain: first report [J]. J Neuroimaging, 2013, 23(2): 219-223