

星形胶质细胞在中枢感觉信息处理中的作用

孙纍纍,虞燕琴 综述

(浙江大学医学院基础医学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 在哺乳动物的中枢神经系统中,存在两种神经细胞——神经元和胶质细胞。对于神经元的结构及其在信息处理和传递中的功能已经有了广泛而深入的研究,并且对其机制也了解得比较清楚。而相对于神经元来说,胶质细胞是否以及怎样参与神经信息的整合、传输,还没有很系统的研究。因为胶质细胞本身的电静性,接受电刺激或机械刺激后不能像神经元那样发生动作电位,因此,很长一段时期内人们都认为胶质细胞的主要作用是支持和营养神经元,本身不具备信息传递和处理的功能。近年来大量研究发现,胶质细胞和神经元一起共同参与神经系统中各项功能活动的调控。胶质细胞,特别是星形胶质细胞在各种信息处理中起着重要作用。文中以星形胶质细胞在中枢感觉信息处理中的作用为主题作一综述。

[关键词] 诱发电位;躯体感觉;星形胶质细胞;突触;感觉信息处理

[中图分类号] R 338 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2011)06-0673-07

Role of astrocytes in sensory processing in central nervous system

SUN Man-li, YU Yan-qin (Department of Physiology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] There are two types of cells in the central nervous systems (CNS) of mammals-neurons and glia. The structure and function of neurons have been thoroughly studied; while the role of glia in information processing has not been systematically studied because they cannot produce action potentials like neuron. During the past decades, glial cells were considered to play a supportive role in CNS instead of information processing. Recently, a variety of studies suggest that glial cells are actively involved in the regulation of brain function associated with neurons. Glial cells, especially astrocytes play important roles in different sensory processing. In the present article, we review the role of astrocytes in sensory processing in the CNS.

[Key words] Evoked potentials; somatosensory; Astrocytes; Synapses; Sensory processing

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2011,40(6):673-679.]

收稿日期:2011-03-16 修回日期:2011-05-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870834);浙江省自然科学基金项目(Y2110057);浙江省医药卫生科学研究基金计划(2008A042);中央高校基本科研业务费专项资助项目(2010KYJD018)。

作者简介:孙纍纍(1987-),女,硕士生,从事神经生理学研究。

通讯作者:虞燕琴(1971-),女,博士,副教授,硕导,从事感觉系统研究;E-mail:yanqinyu@zju.edu.cn

外界环境在生物进化生活过程中起着非常重要的作用,仅次于基因的影响。而生物体对于外界环境的适应,在微观条件下表现为生物体内各种细胞的活动。在哺乳动物的中枢神经系统中,存在两种神经细胞——神经元和胶质细胞。对于神经元的结构及其在信息处理和传递中的功能已经有了广泛而深入的研究,并且对其机制也了解得比较清楚。这主要是因为神经元具有的两个主要的特性,兴奋性和传导性。在受到刺激后,神经元膜上可以产生动作电位,这种电位可以通过电生理技术记录到,根据电位变化来分析神经元在信息处理中的作用。而相对于神经元来说,胶质细胞在外界环境变化时是怎样参与神经信息的整合、传输的还没有很系统的研究。因为胶质细胞本身的电惰性,接受电刺激或机械刺激后不会发生动作电位,因此很长一段时期内人们都认为胶质细胞是一类惰性细胞,像“胶水”一样粘附在神经元周围,其主要作用是支持和营养神经元,本身不具备信息传递和处理的功能。

随着各种实验技术的发展运用,现在越来越多的实验证据支持胶质细胞在调节突触活动、信息处理中也有重要作用,并非是传统的认为只起营养支持神经元的作用^[1]。特别是在钙成像技术的成功发展运用后,可以在在体情况下实现对动物体内胶质细胞内钙信号的直接观察,这是一个很重要的进步。因为胶质细胞的兴奋主要表现为胞内钙浓度的升高^[2-4],所以,钙成像技术的发展对于在体条件下的胶质细胞的研究有至关重要的促进作用,对胶质细胞的功能研究越来越深入。

胶质细胞包括中枢神经系统的星形胶质细胞(astrocyte)、少突胶质细胞(oligodendrocyte)、小胶质细胞(microglia cell),和周围神经系统中的包绕轴索形成髓鞘的施万细胞(Schwann cell)、脊神经节中的卫星细胞(satellite cell)等。其中以星形胶质细胞的数量最多,体积最大,对它的研究也最多。文中就以星形胶质细胞在中枢感觉信息处理中的作用作一综述。

1 星形胶质细胞的结构及其膜上表达的蛋白和通道

星形胶质细胞是胶质细胞中体积最大的一

种,胞体呈星形。由胞体伸出许多长而分支的突起,突起的末端常膨大形成脚板或称终足,既与脑内毛细血管壁也与神经元形成紧密联系,被认为对支持和营养神经元起重要作用,并参与血脑屏障的形成。上世纪 70 年代以后,当胶质细胞培养和膜片钳技术得到成熟的运用后^[5],科学家们发现,和神经元类似,胶质细胞上也表达有不同的离子通道及各种转运体、受体,通过对这些离子通道及转运体、受体的研究,使人们对胶质细胞在神经系统中的作用有更深入的了解。

1.1 星形胶质细胞上的离子通道 星形胶质细胞上主要表达 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道。在培养的细胞和脑片上,大量的电生理^[6]、免疫组化^[7-8]实验数据证明,星形胶质细胞上存在有 K^+ 、 Na^+ 通道。经典的概念认为 K^+ 外流是动作电位产生的标志,而 Na^+ 通道又是存在于兴奋性细胞膜上的一种通道,但胶质细胞是非兴奋性的,这似乎有些矛盾。有研究表明,在病理条件下(癫痫或者胶质瘤),当受到刺激时,星形胶质细胞上的 K^+ 、 Na^+ 通道表达会大量增加,从而产生类似于动作电位的反应^[9]。这说明星形胶质细胞并非完全惰性,虽然在生理条件下是不会产生动作电位,在某种程度上还是有电活性的。星形胶质细胞之间存在广泛的缝隙连接,这种电活性可以通过缝隙连接向周围其他星形胶质细胞扩散,形成局部电流回路^[10]。

有研究报道星形胶质细胞在激活神经递质释放 G 蛋白偶联受体之后,细胞内 Ca^{2+} 的浓度会提高^[11]。这种观点说明,星形胶质细胞不仅有神经兴奋的形式,而且可能是大脑信息处理的积极参与者。最近几年,人们对星形胶质细胞内钙升高在神经生理学上的功能,尤其是在调节突触活动方面的研究逐渐深入。

1.2 星形胶质细胞上表达的受体和转运体 星形胶质细胞膜上表达的受体主要有离子型谷氨酸受体 (AMPA 受体^[12-13] 和 NMDA 受体^[14])、代谢型谷氨酸受体 (mGluR)^[15]、 γ -氨基丁酸受体 (GABA 受体)^[16] 和 P2Y 受体^[17] 等。通过这些受体,星形胶质细胞可接受来自邻近的神经元、胶质细胞及本身分泌的信号,并

通过自身功能、代谢和形态改变,影响神经系统的整体功能。

星形胶质细胞还表达有多种神经递质的转运体,如谷氨酸转运体^[18],通过其表达的转运体吸收突触释放的相应的神经递质,以保持中枢系统的稳态。

2 星形胶质细胞和神经元之间的相互作用

近年来很多研究表明,星形胶质细胞和神经元之间的相互作用在调节突触功能和可塑性方面发挥着重要的作用。突触活动增加后,释放谷氨酸到突触间隙^[19-20],星形胶质细胞上表达有谷氨酸受体和转运体,将突触间隙中多余的谷氨酸及时转运到胞内,在经过谷氨酸-谷氨酰胺循环后,释放出的谷氨酰胺又被转送到神经元,作为谷氨酸的前体参与下一次的突触活动。

另外,神经元兴奋后,会提升胞外钾离子浓度,而邻近的星形胶质细胞感受到这种浓度变化后发生去极化,细胞内钙升高,星形胶质细胞兴奋后会释放一些胶质递质,如 ATP、D-丝氨酸^[21-22],从而反馈调节神经元突触活动和可塑性。有实验表明,给予神经元低频串刺激(10 Hz, 1s)能够激活附近星形胶质细胞释放 ATP,其快速降解产物腺苷,可以扩散到邻近突触而介导突触短时程抑制(STD)^[23]。而神经元在高频刺激下,能够兴奋星形胶质细胞释放 D-丝氨酸,作为 NMDA 受体的共激动剂,异化神经元突触反应长时程增强(LTP)的诱导^[24]。

与此同时,因为胶质细胞之间、胶质细胞与神经元之间可以通过缝隙连接相连^[25],因此星形胶质细胞的兴奋可以通过缝隙连接传播到周围的胶质细胞及神经元。星形胶质细胞释放的 ATP 能够在突触的微环境中激活突触前 P2Y 受体而抑制神经元突触反应。另有研究表明,星形胶质细胞上也表达有 P2Y 受体,ATP 通过作用于 P2Y 受体引起星形胶质细胞递质的释放以及胞内钙浓度的升高^[26],进而调节突触传递效能^[27]。

3 星形胶质细胞在中枢神经系统感觉信息处理中的作用

前面说过外界环境在生物生活进化过程中

起到非常重要的作用,外界环境中各种刺激因素包括各种感觉信息通过感觉神经系统向中枢传送,到达中枢相应的皮层代表区,如体表感觉皮层、视觉皮层、听觉皮层、痛觉皮层等,经过中枢的整合处理,将信息发送到下级结构,使生物体做出各种反应。近年来的关于感觉皮层的研究主要集中在视觉皮层与体表感觉皮层。

桶状皮层作为体表感觉皮层中的一个主要部分,其第 IV 层中每个功能柱与啮齿类动物的面部须触须具有一一对应性^[28],每个功能柱中的神经元主要接受来自对应一根主要触须的传入信息,并产生诱发反应。利用这一特性,可以在刺激触须时记录到神经元的电活动,又可以通过钙成像观测相应脑区星形胶质细胞钙变化。

视觉信息处理过程相对比较复杂,一般在哺乳动物中,当给予光刺激时,双眼接受的光线刺激即会影响对侧也会影响同侧的视纤维^[29]。但是在大鼠的视觉系统中,其视交叉处 80% ~ 90% 的视纤维只感受来自对侧眼睛光线信息^[30-31],这就为视觉信息的处理机制研究提供了一个很好的模型。

之前有报道,在给予高频电刺激^[32]、机械刺激^[33]、创伤^[34]、受体激动剂^[35]或者激光^[36]等刺激时,星形胶质细胞会发生钙升高的现象,但星形胶质细胞对于在体生理刺激有什么样的反应,在这样的生理感觉信息处理中起什么样的作用? 没有实验依据。直到近期,有研究发现在体情况下,当给予外界生理感觉刺激如触须刺激^[37]、视觉刺激^[38-39]时,除了能引起相应脑区(触须刺激对应桶状皮层,视觉刺激对应视皮层)神经元的电活动,也能够引起相应脑区星形胶质细胞的内钙升高,并且这种钙升高是由于星形胶质细胞内源性钙的释放引起的。

Wang 等研究表明,触须刺激引起的星形胶质细胞内的钙信号的变化与触须刺激频率有关,当给予 5 Hz 触须刺激时,星形胶质细胞内钙信号最强,周围神经元的活动也最强,表现为记录到的 LFP 的幅度最高;而给予更低(1 Hz, 3 Hz)或者更高(7 Hz, 10 Hz)的触须刺激时,星形胶质细胞内钙信号会减弱,与之对应,周围神

经元的活动也减弱,表现为记录到的 LFP 的幅度降低^[37]。Dienel 等研究发现,视觉刺激引起的星形胶质细胞内的钙变化与光刺激的强度和频率有关^[39]。在视觉剥夺的动物,其视觉神经系统中星形胶质细胞的活动较正常低。而对视觉系统完整的清醒大鼠进行光刺激时,其星形胶质细胞活动增高,而且与光刺激的闪光频率相关,当给予 12 Hz 光刺激时,星形胶质细胞内的钙信号比较高;当给予 4Hz 或者 16Hz 光刺激时,星形胶质细胞内的钙信号会减弱,但都比黑暗中的钙信号强。

这些实验揭示星形胶质细胞可以感知外界感觉刺激,引起本身的内钙浓度变化,并且星形胶质细胞的这种钙变化对于周围区域的神经元的电活动有明显的调节作用。那么星形胶质细胞在外界感觉刺激引起钙浓度的变化后,又是怎样调节神经元的活动的呢?

近期一些工作表明,星形胶质细胞内钙升高后,会引起一系列的信号分子释放,比如 ATP、D-丝氨酸等。ATP 会快速降解为腺苷,腺苷可以扩散到邻近突触而介导 STD^[23]。D-丝氨酸则有助于 LTP 的诱导^[24]。这些研究说明,星形胶质细胞能够感知外界刺激,并在这些感觉信息的传输与加工处理中起重要的作用。

大家都知道,星形胶质细胞膜上表达有很多受体、转运体,那么这些元件在星形胶质细胞参与神经信息整合过程中分别起到了什么样的作用呢?其实,尽管星形胶质细胞上表达多种受体、转运体,但在其参与的感觉信息处理过程中起重要作用的主要是代谢型谷氨酸受体和谷氨酸转运体。

3.1 星形胶质细胞膜上表达的 mGluR 在中枢感觉信息处理中的作用 mGluR 是通过 G-蛋白偶联,调节细胞内第二信使的产生而导致代谢改变的代谢型谷氨酸受体。在在体实验中,当给予触须刺激时,桶状皮层的星形胶质细胞内钙会升高,而当局部注射代谢型谷氨酸受体的拮抗剂 LY367385 或者 MPEP 后,再给予触须刺激,星形胶质细胞内的钙浓度没有发生变化,但是相应区域的神经元的活动增强^[37]。这是因为代谢型谷氨酸受体可以调节钙通道的活动,使星形胶质细胞的代谢发生改变,进而引起

星形胶质细胞内钙浓度的变化,这种变化又以钙波的形式通过缝隙连接向周围的神经元扩散,引起突触活动的改变。所以星形胶质细胞上表达的代谢型谷氨酸受体在中枢感觉信息处理中有重要的作用。

3.2 星形胶质细胞膜上的谷氨酸转运体在中枢感觉信息处理中的作用 星形胶质细胞可以通过其表达的转运体吸收突触释放的相应的神经递质,突触释放的神经递质有多种,在哺乳动物中谷氨酸是最主要的兴奋性神经递质,也是一种潜在的神经毒素,可以引起的神经元兴奋,但这种兴奋毒性可能导致神经细胞的死亡。因此,为保持中枢系统的稳态必须要及时清除释放到突触间隙中的谷氨酸,而星形胶质细胞利用其表达的谷氨酸转运体清除谷氨酸是最主要的途径。

当给予外界感觉刺激时,星形胶质细胞兴奋,内钙升高,其周围神经元活动受到抑制;而当局部注射谷氨酸转运体的抑制剂 TBOA 后,发现星形胶质细胞内不再出现钙升高现象,其周围神经元活动增强^[38]。说明这种给予外界感觉刺激后表现出来的星形胶质细胞内的钙升高会调节其周围神经元的活动,并且,这种调节主要是由谷氨酸转运体的活动介导的,揭示星形胶质细胞膜上的谷氨酸转运体在中枢感觉信息处理中的作用。

4 星形胶质细胞的光遗传学研究

现在发展运用了一种光基因技术或者叫光遗传技术——结合遗传工程与光来操作个别神经细胞的活性。在光遗传学试验中,我们能够在感兴趣的靶细胞上表达来自视蛋白的光学门控离子通道,在特定波长的光的光照下,离子通道开放,引起细胞的兴奋(去极化)或抑制(超极化)。诸如视紫红质通道蛋白 2 (channelrhodopsin-2, ChR2),是一种光敏感的阳离子通道,在 475nm 的光照下,通道打开,阳离子内流,引起细胞膜的去极化,细胞兴奋。这样可以帮助我们理解某些神经功能的基本环路和细胞机制,阐明神经环路和细胞机制是怎样影响与决定系统功能和动物整体行为的^[40-43]。目前,在在体和离体实验中都已成功将 ChR2

转染到特定的神经元上并取得一定的成果^[44],在培养的星形胶质细胞及脑片上也有研究报道^[45-47],但在在体的中枢神经系统的星形胶质细胞上的研究还没有报道。近期有一研究报道,在在体实验中,将 ChR2 转染到脑干的星形胶质细胞上,发现星形胶质细胞可以通过其释放的 ATP 来控制呼吸节律^[48]。随着实验技术的不断改进创新,相信在不久的将来,对于星形胶质细胞以及其他胶质细胞在神经系统信息处理中的作用等方面,也会取得突破性成果。

5 结 语

综上所述,由于研究技术手段的发展以及大量实验的反复论证,对胶质细胞的研究,尤其是对星形胶质细胞的研究得到了很大的进展,星形胶质细胞的很多功能都被挖掘出来。通过对星形胶质细胞上表达的离子通道、受体、转运体的研究,我们已了解并认可星形胶质细胞在突触活动的调节、信息传递等方面的作用。星形胶质细胞在中枢神经系统中,并不只起营养、支持等辅助作用,它也有主动的调控作用,并且,这种主动的调控作用在维持中枢神经系统的稳定方面起着不可代替的地位。在体条件下,我们了解了星形胶质细胞在生理感觉刺激,如触须刺激、视觉刺激下的反应,及其在突触活动的调节作用,但对于星形胶质细胞在其他的生理刺激,如听觉刺激、痛觉刺激等的研究,还没有见报道。另外,对于星形胶质细胞参与的很多信号传导通路的机制还不甚清楚。这主要是由于普通的药理学手段和各种刺激,很难选择性地作用在脑内的星形胶质细胞而不影响神经元或其他种类的胶质细胞。现在发展运用的光基因技术,可以将光敏感通道质粒选择性转染到特定部位的星形胶质细胞上,从而研究特定区域星形胶质细胞的功能。但目前这种技术还不是很成熟,实践中很多问题尚待解决。

References:

- [1] KETTENMANN H, RANSOM B R. *Neuroglia* [M]. New York: Oxford University Press, 1995.
- [2] FIACCO T A, MCCARTHY K D. Astrocyte Calcium Elevations: Properties, Propagation, and effects on Brain Signaling [J]. *Glia*, 2006, 54: 676-690.
- [3] SCEMES E, GIAUME C. Astrocyte Calcium Waves: What they are and what they do [J]. *Glia*, 2006, 54: 716-725.
- [4] PEREEAA G, NAVARRETEA M, ARAQUE A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information [J]. *Trends in Neurosci*, 2009, 32: 421-431.
- [5] HAMILL O P, MARTY A, NEHER E, et al. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches [J]. *Pfugers Arch*, 1981, 391: 85-100.
- [6] BRIGNONE M S, LANCIOTTI A, MACIOCE P, et al. The $\beta 1$ subunit of the Na, K-ATPase pump interacts with megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts protein 1 (MLC1) in brain astrocytes; new insights into MLC pathogenesis [J]. *Human Molecular Genetics*, 2011, 20 (1): 90-103.
- [7] PRICE D L, LUDWIG J W, MI H, et al. Distribution of $rSlo$ Ca^{2+} -activated K^{+} channels in rat astrocyte perivascular endfeet [J]. *Brain Research*, 2002, 956: 183-193.
- [8] KRZEMIEN D M, SCHALLER K L, LEVINSON S R, et al. Immunolocalization of Sodium Channel Isoform NaCh6 in the Nervous System [J]. *The Journal of Comparative Neurology*, 2000, 420: 70-83.
- [9] ALLEN N J, BARRES B A. Glia-more than just brain glue [J]. *Neurosci*, 2009, 457: 675-677.
- [10] MISHIMA T, HIRASE H. *In vivo* intracellular recording suggests that gray matter astrocytes in mature cerebral cortex and hippocampus are electrophysiologically homogeneous [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(8): 3093-3100.
- [11] WILMOTT N J, WONG K, STRONG A J. A fundamental role for the nitric oxide-G-kinase signaling pathway in mediating intercellular Ca^{2+} waves in glia [J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 1767-1779.
- [12] ATTWELL D, GIBB A. Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2005, 6: 841-849.
- [13] HAMILTON N B, ATTWELL D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 227-238.
- [14] ZHOU Y, LI H L, ZHAO R, et al. Astrocytes

- express N-Methyl-D-Aspartate Receptor subunits in development, ischemia and post-ischemia [J]. **Neurochemical Research**, 2010, 35 (12): 2124-2134.
- [15] PEREA G, ARAQUE A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses [J]. **Science**, 2007, 317: 1083-1086.
- [16] SERRANO A, HADDJERI N, LACAILLE J C, et al. GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression [J]. **J Neurosci**, 2006, 26: 5370-5382.
- [17] DUAN S, et al. P2X7 receptor-mediated release of excitatory amino acids from astrocytes [J]. **J Neurosci**, 2003, 23: 1320-1328.
- [18] SEIFERT G, SCHILLING K, STEINHAUSER C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective [J]. **Neuroscience**, 2006, 7 (3): 194-205.
- [19] HE F, SUN Y E. Glial cells more than support cells [J]. **IJBCE**, 2007, 39: 661-665.
- [20] LEVENSON J, ENDO S, KATEGAYA LS, et al. Long-term regulation of neuronal high-affinity glutamate and glutamine uptake in Aplysia [J]. **PNAS**, 2000, 97(23): 12858-12863.
- [21] ARAQUE A, CARMIGNOTO G, HAYDON PG. Dynamic signaling between astrocytes and neurons [J]. **Annu Rev Physiol**, 2001, 63: 795-813.
- [22] NEWMAN E A. Glial cell inhibition of neurons by release of ATP [J]. **J Neurosci**, 2003, 23 (5): 1659-1666.
- [23] ZHANG J M, WANG H, YE C, et al. ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression [J]. **Neuron**, 2003, 40: 971-982.
- [24] YANG Y, GE W, CHEN Y, et al. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine [J]. **Proc Natl Acad Sci USA** 100, 2003, 100: 15194-15199.
- [25] FROES M M, CORREIA A H, GARCIA-ABREU J, et al. Gap-junctional coupling between neurons and astrocytes in primary central nervous system cultures [J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1999, 96: 7541-7546.
- [26] FAM S R, GALLAGHER C J, SALTER M W. P2Y1, purinoreceptor-mediated Ca^{2+} signaling and Ca^{2+} wave propagation in dorsal spinal cord astrocytes [J]. **J Neurosci**, 2000, 20: 2800-2808.
- [27] JEREMIC A, JEFTINJA K, STEVANOVIC J, et al. ATP stimulates calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes [J]. **J Neurochem**, 2001, 77: 664-675.
- [28] WOOLSEY T A, VANDER L H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units [J]. **Brain Res**, 1970, 17: 205-242.
- [29] CRUZ I F, RAJENDRAN A, SUNNA W, et al. Handling Semantic heterogeneities using declarative agreements [J]. In **International ACM GIS Symposium**, 2002, 168-174.
- [30] MIYAOKA M, SHINOHARA M, BATIPPS M, et al. The relationship between the intensity of the stimulus and the metabolic response in the visual system of the rat [J]. **Acta Neurol Scand Suppl**, 1979, 72: 16-17.
- [31] COLLINS D, NEELIN P, PETERS T, et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space [J]. **J Comput Assisted Tomogr**, 1994, 18: 192-205.
- [32] ZONTA M, ANGULO M C, GOBBO S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation [J]. **Nat Neurosci**, 2002, 6: 43-50.
- [33] ARAQUE A, SANZGIRI R P, PARPURA V, et al. Calcium elevation in astrocytes causes an NMDA receptor-dependent increase in the frequency of miniature synaptic currents in cultured hippocampal neurons [J]. **J Neurosci**, 1998, 18: 6822-6829.
- [34] RZIGALINSKI B A, WEBER J T, WILLOUGHBY K A, et al. Intracellular free calcium dynamics in stretch-injured astrocytes [J]. **J Neurochem**, 1998, 70: 2377-2385.
- [35] VENANCE L, STELLA N, GLOWINSKI J, et al. Mechanism involved in initiation and propagation of receptor-induced intercellular calcium signaling in cultured rat astrocytes [J]. **J Neurosci**, 1997, 17: 1981-1992.
- [36] NEWMAN E A. Calcium increases in retinal glial cells evoked by light-induced neuronal activity [J]. **J Neurosci**, 2005, 25: 5502-5510.
- [37] WANG Xiao-hai, LOU Nan-hong, XU Qi-wu, et al.

- Astrocytic Ca^{2+} signaling evoked by sensory stimulation in vivo [J]. **Nat Neurosci**, 2006, 9: 816-823.
- [38] SCHUMMERS J, YU H, SUR M, Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex [J]. **Science**, 2008, 320:1638-1643.
- [39] DIENEL G A, SCHMIDT K C, CRUZ N F. Astrocyte activation in vivo during graded photic stimulation [J]. **J Neurochem**, 2007, 103: 1506-1522.
- [40] BAMANN C, KIRSCH T, NAGEL G, et al. Spectral characteristics of the photocycle of channelrhodopsin-2 and its implication for channel function [J]. **J Mol Biol**, 2008, 375 (3): 686-694.
- [41] DEISSEROTH K, KASAI H, HALL WC, et al. High-speed mapping of synaptic connectivity using photostimulation in Channelrhodopsin-2 transgenic mice [J]. **PNAS USA**, 2007, 104 (19): 8143-8148.
- [42] NAGEL G, BRAUNER M, LIEWALD JF, et al. Light activation of channelrhodopsin-2 in excitable cells of caenorhabditis elegans triggers rapid behavioral responses [J]. **Curr Biol**, 2005, 15: 2279-2284.
- [43] LIMA S Q, MIESENBOCK G. Remote control of behavior through genetically targeted photostimulation of neurons [J]. **Cell**, 2005, 121: 141-152.
- [44] WANG H, PECA J, MATSUZAKI M, et al. High-speed mapping of synaptic connectivity using photostimulation in Channelrhodopsin-2 transgenic mice [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2007, 104 (19): 8143-8148.
- [45] INNOCENTI B, PARPURA V, HAYDON PG. Imaging extracellular waves of glutamate during calcium signaling in cultured astrocytes [J]. **J Neurosci**, 2000, 20: 1800-1808.
- [46] WANG Z, HAYDON P G, YEUNG E S. Direct observation of calcium-independent intercellular ATP signaling in astrocytes [J]. **Anal Chem**, 2000, 72: 2001-2007.
- [47] NEWMAN E A. Propagation of intercellular calcium waves in retinal astrocytes and Müller cells [J]. **J Neurosci**, 2001, 21: 2215-2223.
- [48] GOURINE A V, KASYMOV V, MARINA N, et al. Astrocytes control breathing Through pH-dependent release of ATP [J]. **Science**, 2010, 329: 571-575.

[责任编辑 张荣连]

《浙江大学学报:医学版》征订和征稿启事

《浙江大学学报:医学版》是由国家教育部主管,浙江大学主办的报道医药学等方面研究成果的学术性刊物,从2003年起,正式被医学领域中最权威的美国《医学索引》,即IM/Medline收录,刊物印刷本被美国国立医学图书馆永久收藏。2008年,《浙江大学学报:医学版》被《中文核心期刊要目总览》(第五版)收录。

此外,《浙江大学学报:医学版》还被中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)数据库、中国科学引文数据库(CSCD)、美国《化学文摘》、美国《乌利希国际期刊指南》、荷兰《医学文摘》、波兰《哥白尼索引》等收录。

《浙江大学学报:医学版》主要登载医学、药学、生物医学以及相关学科的学术论文。读者对象为医务工作者、医药学教育和科研人员,以及研究生等。

《浙江大学学报:医学版》欢迎广大作者来稿,稿件的取舍以学术质量为标准,一视同仁。投稿须知请查阅刊物网址(<http://www.journals.zju.edu.cn/med>)上所登载的《稿约》。

《浙江大学学报:医学版》编辑部地址:杭州市天目山路148号;邮编:310028;联系电话:0571-88272797;电子信箱:zdxbyxb@zju.edu.cn;国内邮发代号:32-2,国外邮发代号BM 6585;订阅:全国各地邮局。