

· 论 著 ·

皮质激素受体在抑郁大鼠海马 G_{IRK1-4} mRNA 调控中的作用

刘世建^{1,2}, 马国昭^{1,3}, 王雪琦¹, 高霄飞¹, 徐 荷², 何 成¹, 路长林^{1*}

(1. 第二军医大学基础医学部神经生物学教研室, 上海 200433; 2. 卫生勤务学系流行病学教研室, 上海 200433; 3. 山东大学医学院生理学教研室, 济南 250012)

[摘要] 目的: 侧脑室给予螺内酯和(或)米非司酮, 观察大鼠海马 G 蛋白偶联内向整流钾通道 1-4(G_{IRK1-4}) mRNA 的表达, 初步探讨皮质激素受体在调控 G_{IRK} mRNA 中的作用。方法: 雄性 SD 大鼠, 随机分为 9 组(每组 5 只): 对照组(CON), 生理盐水组(NS), 螺内酯组(SPI), 米非司酮组(MIF), SPI+MIF 组, 抑郁(DEP)+NS 组, DEP+SPI 组, DEP+MIF 组, DEP+SPI+MIF 组。用地高辛(DIG)标记的 G_{IRK1-4} cRNA 探针进行原位杂交; 切片贴于涂有铬矾明胶的载玻片上, 37 烘箱中过夜。常规脱水, 透明, 中性树脂封片。利用 Leica 图像分析系统测定海马各区 G_{IRK1-4} mRNA 杂交阳性信号的平均灰度。使用 SPSS 进行统计学分析。结果: 与 CON 组相比, DEP+NS 组海马 CA 1-3 区和齿状回 G_{IRK1-4} mRNA 表达均明显下降; 与 DEP+NS 组相比, DEP+SPI 组和 DEP+SPI+MIF 组海马各区 G_{IRK1-4} mRNA 表达均明显升高, DEP+MIF 组变化不显著, SPI 组, MIF 组和 SPI+MIF 组与 NS 组相比, G_{IRK1-4} mRNA 表达无明显差异, 表明 SPI 和 MIF 本身对正常大鼠 G_{IRK} 表达的影响不明显。结论: 糖皮质激素受体通过与 G_{IRK1} 中的糖皮质激素受体反应元件结合, 使 G_{IRKs} mRNA 在海马的表达增加, 皮质酮通过海马的 5-HT_{1A} 受体增加 G_{IRKs} 通道的通透性, 两者共同调控抑郁大鼠海马 G_{IRK1-4} mRNA 表达。

[关键词] 糖皮质激素受体; G 蛋白偶联内向整流型钾通道; 海马; 应激型抑郁症

[中图分类号] R 749.41 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2004)10-1058-04

Glucocorticoid receptor in regulation of G_{IRK1-4} mRNA expression in hippocampus subfields in chronic stress-induced depression rat models

LU Shi-Jian^{1,2}, MA Guo-Zhao^{1,3}, WANG Xue-Qi¹, GAO Xiao-Fei¹, XU He², HE Cheng¹, LU Chang-Lin^{1*} (1. Department of Neurobiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Epidemiology, Faculty of Health Service, Shanghai 200433; 3. Department of Physiology, Medical College of Shandong University, Jinan 250012)

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the G-protein coupled inwardly rectifying potassium channels (G_{IRK}) mRNA expression in hippocampus in chronic stress-induced depression rat models after intracerebroventricular injection of glucocorticoid receptor antagonist and/or mineralocorticoid receptor antagonist, providing information for the mechanism of glucocorticoid receptor regulating G_{IRK} mRNA. **Methods:** Male Sprague-Dawley rats, weighing 160-180 g, were divided into 9 groups (n = 5): control(CON), depression (DEP) + saline (NS), DEP + spironolactone (SPI), DEP + mifepristone (MIF), DEP + SPI + MIF, NS, SPI, MIF, SPI + MIF group. *In situ* hybridization was carried out with digoxin labeled G_{IRK1-4} cRNA probe. The sections were mounted onto gelatin-coated slides and air dried before being mounted in glycerol phosphate. The G_{IRKs} mRNA expression were measured by positive signal average gray using Leica image analysis system. Statistical analysis was carried out by SPSS. **Results:** The intensity of G_{IRK1-4} mRNA hybridization positive signal in DEP+NS group was significantly decreased in the CA 1-3 and dentate gyrus of hippocampus compared with that in CON group (P < 0.05); G_{IRK1-4} mRNA level of DEP+SPI group was higher than DEP+NS group (P < 0.05); G_{IRK1-4} mRNA signal intensity of DEP+MIF group was not significantly different compared to DEP+NS group; G_{IRK1-4} mRNA expression of DEP+SPI+MIF was higher than that of DEP+NS group (P < 0.05). **Conclusion:** Glucocorticoid receptor binding to glucocorticoid receptor element of G_{IRK1} increases the expression of G_{IRKs} mRNA and corticosterone enhances the G_{IRKs} permeability through 5-HT_{1A} receptor. The above 2 factors regulate G_{IRK1-4} mRNA expression in hippocampus in chronic stress-induced depression model of rats.

[KEY WORDS] glucocorticoid receptor; G-protein coupled inwardly rectifying potassium; hippocampus; stress depression

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(10): 1058-1061]

* 接近 50% 的重症抑郁患者出现皮质酮分泌增加, 在慢性应激诱导的抑郁大鼠模型中也有类似变化^[1]。大鼠和人的皮质类固醇激素, 即皮质醇和皮质

* [基金项目] 国家自然科学基金重点项目(39930080)。

[作者简介] 刘世建(1974-), 男(汉族), 硕士, 助教

* Corresponding author. E-mail: luchlink@online.sh.cn



酮, 通过各自的受体亚型, 即盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR), 调节基因的转录^[2]。抑郁症患者血浆皮质醇含量增高, 尿皮质醇及其代谢产物排出量升高, 提示抑郁患者可能有 HPA 轴功能亢进。

G 蛋白偶联内向整流钾通道 (G-protein coupled inwardly rectifying potassium channels, GIRKs), 是内向整流钾通道家族中的一个成员, 能够被 G 蛋白的 $\beta\gamma$ 亚基直接激活。它不仅对调节心脏速率, 而且对调节突触前膜神经递质释放以及神经元的兴奋性都具有非常重要的作用^[3]。目前已证实 GIRK 可与很多神经递质和神经肽受体直接偶联, 是脑中许多神经递质作用的直接效应器。5-羟色胺_{1A} (5-HT_{1A}) 受体通过 G 蛋白直接与 GIRK 连接^[4]。如皮质酮改变海马的 5-HT_{1A} 受体介导的反应, 可增加 GIRK 的传导性, GIRK 基因中含有糖皮质激素受体反应元件 (glucocorticoid receptor element, GRE)^[5], 糖皮质激素可通过 GRE 直接改变 GIRK 基因的转录。肾上腺切除术后大鼠中皮质酮可改变海马 CA1、CA3 和齿状回 GIRK₁、GIRK₂ 的表达^[4]。

本实验以 MR 拮抗剂螺内酯 (spironolactone, SPI) 和 GR 拮抗剂米非司酮 (mifepristone, MIF) 阻断 MR 和 GR 后, 应用原位杂交的方法观察抑郁大鼠海马 CA1、CA2、CA3、齿状回 (dentate gyrus, DG) 和顶叶皮质 (parietal cortex, PC) 区 GIRK₁₋₄ mRNA 表达的变化, 探讨 GR 和 MR 在 GIRK mRNA 调控中的作用。

1 材料和方法

1.1 抑郁症模型的建立^[6,7] 雄性 SD 大鼠, 体重 180~220 g, 分为 9 组 (表 1): 每组 5 只, CON (对照组), NS (生理盐水组), SPI, MIF, SPI+MIF, DEP+NS, DEP+SPI, DEP+MIF, DEP+SPI+MIF。所有抑郁模型组 (DEP) 给予电击足底刺激, 每天 1 次, 持续 2 周 (电流强度 1.0 mA, 每次 10 ms, 间隔 1 min 刺激 1 次, 共 30 次)。SPI 组和 DEP+SPI 组侧脑室注射 (*icv*) SPI (25 ng/ μ l, 4 μ l/次)。DEP+MIF 和 MIF 组侧脑室注射 MIF (25 ng/ μ l, 4 μ l/次)^[8]。DEP+SPI+MIF 和 SPI+MIF 组侧脑室同时注射 SPI 和 MIF (50 ng/ μ l, 2 μ l/次)。DEP+NS 组侧脑室注射 0.9% 的灭菌生理盐水 (4 μ l/次)。对照组在相同环境下饲养。

表 1 实验大鼠的分组和处理

Group	Stimulation	<i>icv.</i> administration ($\times 14$ d)
CON	None	None
NS	None	0.9% NS 4 μ l/d
SPI	None	SPI, 25 ng/ μ l, 4 μ l/d
MIF	None	MIF, 25 ng/ μ l, 4 μ l/d
SPI+MIF	None	SPI, 50 ng/ μ l, 2 μ l/d + MIF 50 ng/ μ l, 2 μ l/d
DEP+NS	Foot shock	0.9% sterilized saline 4 μ l/d
DEP+SPI	Foot shock	SPI, 25 ng/ μ l, 4 μ l/d
DEP+MIF	Foot shock	MIF, 25 ng/ μ l, 4 μ l/d
DEP+SPI+MIF	Foot shock	SPI, 50 ng/ μ l, 2 μ l/d + MIF 50 ng/ μ l, 2 μ l/d

CON: Control; NS: Normal saline; SPI: Spironolactone; MIF: Mifepristone; DEP: Depression

1.2 用地高辛 (DIG) RNA 标记试剂盒制作 GIRK₁₋₄ cRNA 探针 pGEMGIRK (由 Mohr 博士提供) 用 *Hind* III 和 *Eco*R I 酶切, 600 bp 的片段亚克隆到 PSK (+) *Eco*R I 和 *Hind* III 位点, PSK-GIRKs 用 *Hind* III 或 *Eco*R I 线性化, 模板用 Qiagen 纯化试剂盒纯化。地高辛标记的正义和反义 cRNA 探针用 T3 和 T7 RNA 聚合酶 (Boehringer) 合成。

1.3 原位杂交 SD 大鼠以 50 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔注射, 待麻醉后开胸, 升主动脉插管, 剪开右心房, 先灌注 0.9% NaCl (pH 7.4) 100 ml, 继以灌注 4% 多聚甲醛 + 0.1 mol/L PBS 300 ml, 持续 30 min, 剥离脑组织, 浸入 4% 多聚甲醛内后固定 6~12 h, 然后用梯度乙醇溶液、二甲苯和石蜡处理。

所有杂交步骤均在灭活 RNA 酶的条件下进行。脱蜡切片依次浸入 0.1 mol/L PBS 中漂洗 5 min $\times 3$, 室温; 0.1 mol/L 甘氨酸 0.1 mol/L PBS 漂洗 5 min, 室温, 以减少组织中游离的醛基; 0.4% Triton X-100-PBS 漂洗 10 min, 室温, 使蛋白变性, 增加探针的渗透力; 0.1 mol/L PBS 漂洗 5 min $\times 3$, 室温; 1 μ g/ml 蛋白酶 K 37 $^{\circ}$ C 烘箱中消化 30 min, 暴露待测的 mRNA; 4% 多聚甲醛终止反应, 5 min, 室温; 0.1 mol/L PBS 漂洗 5 min $\times 3$, 室温, 除去残留的固定液; 0.25% 醋酸酐 (0.1 mol/L 三乙醇胺配制) 10 min, 室温, 降低非特异性反应; 预杂交液 (5 \times SSC, 50% 甲酰胺), 37 $^{\circ}$ C 烘箱中预杂交 2 h; 杂交液, 42 $^{\circ}$ C 杂交 12~18 h (探针浓度分别为 250 ng/ml)。杂交完后切片入 4 \times SSC 中漂洗 10 min $\times 3$, 室温; 2 \times SSC 中漂洗 10 min $\times 3$, 室温; 2 \times SSC 加 RNaseA (10 μ g/ml) 中漂洗 30 min, 37 $^{\circ}$ C; 0.1 \times SSC 中漂洗

10 min × 3, 室温; TSM 1 中漂洗 10 min, 室温。切片入加有抗 DIG 抗体(1 : 1 000~ 3 000)的 TSM 2 中孵育 3 h, 室温; TSM 1 中漂洗 10 min, 室温; TSM 3 中漂洗 5 min, 室温。再入加有 NBT 和 BCIP 的 TSM 3 中避光显色 3~ 6 h。TE 终止反应。切片贴于涂有铬矾明胶的载玻片上, 37 ℃ 烘箱中过夜。常规脱水, 透明, 中性树脂胶封片。

1.4 GIRKs mRNA 表达的定量分析 应用莱卡图像分析系统测定 GIRKs mRNA 表达的阳性信号平均灰度。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 软件进行方差分析, 然后用 Students-Newman-Keuls 进行组间比较。

2 结果

见表 2。(1)GIRK₁₋₄ 分布于海马的 CA 1、CA 2、CA 3 区及 DG、PC 区; (2)DEP+ NS 组相对于对照组海马的 CA 1、CA 2、CA 3、DG 区和 PC 区 GIRK₁₋₄ mRNA 杂交阳性信号的强度明显降低 ($P < 0.05$,

$P < 0.01$); (3)海马各区和 PC 区, DEP+ SPI 组 GIRK₁₋₄ mRNA 水平高于 DEP+ NS 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但和对照组比较, 海马各区和 PC 区 GIRK₁₋₂ mRNA 表达没有明显差别, 而海马各区和 PC 区 GIRK₃₋₄ mRNA 表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), PC 区 GIRK₃₋₄ 表达无区别; (4)DEP+ M IF 组 GIRK₁₋₄ mRNA 信号强度明显低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但 CA 2、PC 区的 GIRK₂ 和 GIRK₄ mRNA 除外, 和 DEP+ NS 组相比没有明显变化; (5)海马各区和 PC 区 DEP+ SPI+ M IF 组 GIRK₁₋₄ mRNA 表达高于 DEP+ NS 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), PC 区无明显变化, 和对照组相比 GIRK₃ mRNA 的海马 CA 1、CA 3、DG、PC 区和 GIRK₄ 的 CA 2、CA 3、DG 区表达增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而 GIRK₁₋₂ mRNA 的表达无明显差异; (6)SPIM IF、SPI+ M IF 组和 NS 组相比, 海马 CA 1~ 3 区、DG 区和 PC 区 GIRK₁₋₄ mRNA 杂交阳性信号的强度无明显变化, 相对于 CON 组轻度降低, 没有统计学差别。

表 2 大鼠 GIRKs mRNA 在海马和顶叶皮层区的表达

Tab 2 Expression of GIRKs mRNA in hippocampus subfields and parietal cortex in rats

GIRK subtype	Position	CON	DEP+ NS	DEP+ SPI	DEP+ M IF	DEP+ SPI+ M IF
GIRK ₁	CA 1	153.33 ± 10.83	138.78 ± 10.26**	155.89 ± 5.88	137.00 ± 19.70*	149.67 ± 15.18
	CA 2	149.67 ± 15.18	137.78 ± 9.64*	149.78 ± 8.97	131.89 ± 15.50**	147.11 ± 10.12
	CA 3	150.00 ± 13.25	132.00 ± 7.38**	146.00 ± 9.99	125.22 ± 16.66**	153.22 ± 13.88
	DG	142.11 ± 10.90	121.44 ± 5.46**	134.67 ± 10.94	120.44 ± 12.43**	141.33 ± 7.94
	PC	108.22 ± 12.43	98.56 ± 6.39*	109.89 ± 17.88	79.44 ± 10.61**	99.44 ± 7.32
GIRK ₂	CA 1	146.29 ± 6.95	99.67 ± 19.77**	137.88 ± 12.89	99.55 ± 15.35**	130.78 ± 17.42*
	CA 2	130.17 ± 18.42	110.00 ± 12.35*	126.29 ± 12.51	123.08 ± 14.89	124.00 ± 4.52
	CA 3	134.50 ± 11.00	115.40 ± 13.75*	135.00 ± 18.42	108.64 ± 15.36**	131.13 ± 15.76
	DG	125.40 ± 8.68	100.10 ± 15.60**	120.00 ± 6.32	103.10 ± 7.14**	116.89 ± 15.76
	PC	78.17 ± 8.18	61.67 ± 12.03*	75.60 ± 4.22	80.89 ± 9.88	95.57 ± 11.84*
GIRK ₃	CA 1	158.88 ± 6.85	145.38 ± 9.74*	182.88 ± 8.59**	143.00 ± 8.65**	180.00 ± 6.63**
	CA 2	162.63 ± 5.45	145.38 ± 4.00**	171.38 ± 7.29**	154.38 ± 11.05**	167.63 ± 6.63
	CA 3	166.88 ± 4.29	153.75 ± 5.04**	186.25 ± 6.59**	149.75 ± 9.00**	181.38 ± 5.01**
	DG	154.38 ± 3.89	147.25 ± 6.16*	175.13 ± 6.85**	150.00 ± 9.93	161.63 ± 7.80*
	PC	79.88 ± 7.70	67.38 ± 5.61**	83.88 ± 5.79	72.75 ± 5.75*	85.63 ± 4.37*
GIRK ₄	CA 1	146.11 ± 5.40	134.78 ± 12.68**	158.44 ± 7.52**	130.67 ± 9.45**	155.56 ± 13.60
	CA 2	146.00 ± 6.38	137.71 ± 10.31**	161.43 ± 8.73*	139.57 ± 9.00	156.57 ± 11.04*
	CA 3	144.13 ± 8.04	131.75 ± 7.72*	154.88 ± 12.83*	133.38 ± 10.64*	153.88 ± 8.24*
	DG	128.38 ± 3.74	121.63 ± 7.15*	144.75 ± 9.74**	131.25 ± 9.13	142.00 ± 15.53*
	PC	87.50 ± 8.52	77.13 ± 11.09*	88.75 ± 13.03	81.25 ± 11.13	84.00 ± 9.96

CON: Control; DEP: Depression; NS: Saline; SPI: Spironolactone; M IF: M ifepristone; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CON group; $P < 0.05$, $P < 0.01$ vs DEP+ NS group

3 讨论

GIRK 目前已被证实有 4 种亚型, 即 GIRK₁₋₄, GIRK₁ 不能独立形成功能通道, 需要和 GIRK₂、GIRK₃ 或 GIRK₄ 结合成同源二聚体或异源二聚体才能形成功能通道^[4]。本研究证实 GIRK₁₋₄ 在海马的

CA 1~ 3、DG 区和 PC 区均有表达, 但对 GIRK₄ mRNA 的表达水平不同文献存在分歧^[9,10], 本研究中 GIRK₄ mRNA 在海马 CA 13 区和 PC 区的表达无明显差异。

GIRK₁ 基因包含大量转录因子的结合位点, 其中包括 GRE 的一个潜在结合位点^[11], GR 通过和

G_{IRK1} 上的 GRE 位点结合, 进而改变 G_{IRK1} 的基因转录, 皮质酮激活 GR 能直接影响 G_{IRK1} 的基因转录, 调节 G_{IRK} 在海马 CA 1~3 区和 DG 区的表达。在应激抑郁大鼠模型中, 血浆皮质酮水平升高, 刺激 HPA 轴, 激活 GR 和 MR 调节 G_{IRK} 的基因转录。

本实验中, DEP+NS 组相对于对照组海马的 CA 1~3 区、DG 区和 PC 区 G_{IRK1-4} mRNA 杂交阳性信号的强度明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明 G_{IRK} 在抑郁症大鼠海马和 PC 区的表达均不同程度的减少。DEP+SPI 组相对于 DEP+NS 组海马各区和 PC 区 G_{IRK1-4} mRNA 水平升高, 即阻断抑郁症大鼠 MR 后, G_{IRK} 的表达增加, 结合 DEP+NS 组相对于对照组 G_{IRK1-2} 表达没有明显差别, 而海马各区 G_{IRK3-4} mRNA 表达升高, PC 区 G_{IRK3-4} 表达无区别, 表明 MR 可降低 G_{IRK} 在海马和 PC 区的表达。但 G_{IRK1-2} 和 G_{IRK3-4} 存在选择性差异, 可能是抑郁症大鼠血浆皮质酮浓度升高激活了 MR 和 GR, 但 MR 如何调节 G_{IRKs} mRNA 的表达目前还不清楚。DEP+MIF 组 G_{IRK1-4} mRNA 的表达低于 NS 组, 即阻断 GR 后 G_{IRK} 表达降低, 可能是抑郁症大鼠血浆皮质酮增加, 激活 GR, GR 通过与 G_{IRK1} 中的 GRE 结合, 使 G_{IRKs} mRNA 在海马的表达增加。DEP+SPI+MIF 组的 G_{IRK1-4} mRNA 的表达高于 NS 抑郁组, 可能是因为 MR 对皮质酮的亲合力是 GR 的 5~10 倍, 同时阻断 MR 和 GR, 血浆皮质酮的升高主要激活 MR, 使海马的 G_{IRK} 表达增加。SPI+MIF、SPI+MIF 组和 NS 组相比, 海马 CA 1~3 区、DG 区和 PC 区 G_{IRK1-4} mRNA 杂交阳性信号的强度无明显变化, 相对于 CON 组轻度降低, 表明 SPI 和 MIF 本身对正常大鼠 G_{IRK} 表达的影响不明显。

总之, 皮质酮通过 GR 和 MR 改变了 G_{IRK} mRNA 的表达, 并且 SPI 和 MIF 对 G_{IRK} mRNA 表达的影响明显不同, 主要因为 G_{IRK1} 的 GRE 基因能调节 G_{IRK} 基因的转录和海马的 5-HT_{1A} 受体

增加 G_{IRKs} 通道的通透性, 这两个原因在抑郁大鼠 G_{IRK} 的表达中产生了不同的作用。

[参考文献]

- [1] Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis[J]. *Endocr Rev*, 1991, 12(2): 118-134
- [2] McEwen BS, De Kloet ER, Rostene W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system[J]. *Physiol Rev*, 1986, 66(4): 1121-1188
- [3] Mirshahi T, Logothetis DE. Molecular determinants responsible for differential cellular distribution of G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channels[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11890-11897.
- [4] Muma NA, Beck SG. Corticosteroids alter G protein inwardly rectifying potassium channels protein levels in hippocampal subfields[J]. *Brain Res*, 1999, 839(2): 331-335.
- [5] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(2): 247-251.
- [6] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 134(4): 319-329.
- [7] Daquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression[J]. *Physiol Behav*, 1994, 56(5): 861-867.
- [8] Oitzl MS, Flutterm M, Sutanto W, et al. Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 1998, 10(12): 3759-3766.
- [9] Karschin C, Dibmann E, Stuhmer W, et al. IRK1-3 and G_{IRK1-4} inwardly rectifying K⁺ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(11): 3559-3570.
- [10] Spauschus A, Lentjes KU, Wischmeyer E, et al. G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel (G_{IRK4}) from human hippocampus associates with other G_{IRK} channels[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(3): 930-938.
- [11] Schoots O, Voskoglou T, Van Tol HH. Genomic organization and promoter analysis of the human G-protein-coupled K⁺ channel Kir3.1 (KCNJ3/HGIRK1) [J]. *Genomics*, 1997, 39(3): 279-288.

[收稿日期] 2004-02-06

[修回日期] 2004-04-13

[本文编辑] 尹 茶

(上接第 1051 页)

2 讨论 内脏反位是因为在胚胎发育中基因“错位”所致, 在临床上发生率约 0.01%, 内脏反位分全内脏反位和部分内脏反位。而临床上多见的则是全内脏反位, 其在体内呈“镜影”分布: 肝脏及胆囊位于左侧, 脾、胃位于右侧, 而阑尾位于左下腹。先天性胆总管囊状扩张亦属先天畸形。目前先

天性内脏反位合并先天性胆总管囊状扩张国内罕见报道, 两者之间有无关联目前缺乏研究。全内脏反位患者, 由于“反向操作”, 术者会感到别扭, 许多原本简单的操作显得复杂, 术中要特别注意。

[收稿日期] 2004-01-11

[修回日期] 2004-06-12

[本文编辑] 孙 岩