

钙钾离子通道与糖尿病心血管疾病相关性研究

【作者】 吴志 陈美娟

四川省泸州医学院药理教研室 (四川泸州 646000)

【摘要】 血管并发症是糖尿病高死亡率的主要原因之一,尽管当前在临床上能有效控制患者血糖水平,但是糖尿病患者最终死亡于并发症。近年研究表明,血管平滑肌上钙、钾离子通道与糖尿病血管并发症的发生发展关系密切,因而探明其病理生理变化有重大意义,可为 2 型糖尿病血管并发症的治疗提供新的靶点。

【关键词】 糖尿病血管并发症;血管平滑肌细胞;钙离子通道;钾离子通道

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0038-04

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组由于胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用缺陷导致的以慢性血糖水平增高为特征的代谢异常综合征。其中,2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)约占 90%,其病因未明,确诊时多数已存在慢性并发症,如心、脑、肾、眼、神经等部位病变,其实质是血管并发症,包括微血管并发症(糖尿病肾病、视网膜病和神经病变)和大血管并发症(脑血管及外周主动脉搏管的动脉粥样硬化),此为 T2DM 致残、致死的主要原因。目前公认高血糖是主要的诱发因素,但是高血糖并非直接诱发了并发症,而是高血糖引起体内许多生化指标的改变,后者再参与相应组织器官并发症的产生。过去的几十年国内外研究多围绕高血糖引起的生化指标的改变,如非酶类糖化过程增强;氧化还原应激反应;醛糖还原酶激活;二酰基甘油(DAG)-蛋白激酶 C(PKC)通路活性增加并取得迅速进展。大量研究表明,糖尿病并发症的产生机制十分复杂,分子病理生理机制至今尚未完全阐明,但血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是控制血管张力的最终执行者,也是 T2DM 血管并发症生化机制、氧化应激、炎症机制的最终作用靶点,其本身的功能变化直接影响血管张力。钙离子通道和钾离子通道是血管平滑肌细胞上最重要的离子通道,二者共同维持着血管张力的平衡,又是各种生化因子的作用靶点,因而探明其病理生理变化有重大意义,可为 T2DM 血管并发症的

治疗提供新的治疗靶点。

1 钙离子通道

自 1883 年 Ringer 发现蛙心在不含 Ca^{2+} 的液体中停止搏动至今, Ca^{2+} 在细胞活动中的作用引起了人们广泛的注意。 Ca^{2+} 是细胞内重要的信使,广泛参与各种生命活动,如骨骼肌、平滑肌细胞的收缩,腺体的分泌,血小板的释放等。研究表明:静息状态下,细胞内游离 Ca^{2+} 浓度约为细胞外的 1/20 000。胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高有两大来源:细胞内钙池释放 Ca^{2+} 和胞外 Ca^{2+} 内流。前者使胞内游离 Ca^{2+} 浓度迅速增大到峰值,其调节机制比较清楚:质膜钙泵(PMCA)和肌浆网钙泵(SERCA)对细胞内 Ca^{2+} 的调节起着重要作用。有研究结果表明^[1]由链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠的主动脉平滑肌细胞 PMCA 活性在早期时较正常组轻度增加,可能是对早期细胞内游离 Ca^{2+} 升高引起的代偿性反应,但随着病程的延长其活性又逐渐减低,提示 PMCA 受多种损害因素的影响;SERCA 活性随着糖尿病病程的延长而逐渐降低,提示 SERCA 活性在糖尿病早期就受到损伤且呈逐渐加重趋势。PMCA 与 SERCA 的活性在糖尿病病程中后期同时下降导致主动脉平滑肌胞质内 Ca^{2+} 缓冲能力降低,引起细胞内 Ca^{2+} 超载,提示糖尿病时血管平滑肌细胞收缩和增殖的异常改变与 Ca^{2+} 异常运动有关。另外 Ostergaard 等^[2]报道在众多能够引起钙泵活性降低的因素中,主要因素为高血糖。目前认

为血管平滑肌细胞内的高 Ca^{2+} 引起或加剧糖尿病大血管病变的机制主要通过^[3]:①胞内钙超载可导致血管平滑肌细胞的坏死和分裂,且胞内钙沉积能引起早期的血管壁钙化;②血管平滑肌细胞在胞内高 Ca^{2+} 情况下其 DNA 合成明显加速;③血管平滑肌细胞内高 Ca^{2+} 导致其对缩血管物质敏感性增高,血管持续收缩,引起外周阻力增高;④血管平滑肌细胞长期处于收缩状态亦加速了其增生。总之,在糖尿病发病过程中,特别是疾病发展的中后期,钙泵(SERCA 和 PMCA)活性的改变破坏了血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 平衡的调控机制,引起 Ca^{2+} 代谢紊乱,最终导致血管结构和功能的改变。

2 钾离子通道

钾离子通道作为血管平滑肌细胞膜上主要的电位调控者,对血管张力的变化有着非常重要的影响。血管平滑肌细胞膜上的钾离子通道开放时, K^+ 外流增加引起细胞膜电位的超极化,使得电压依赖性钙离子通道失活关闭,减少了 Ca^{2+} 的内流,从而导致血管舒张。相反钾离子通道关闭,膜电位去极化,电压依赖性钙离子通道开放,细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,导致血管收缩。血管平滑肌上至少有 4 种钾离子通道:钙依赖性钾离子通道(K_{Ca} 通道)、ATP 敏感性钾离子通道(K_{ATP} 通道)、电压依赖性钾离子通道(K_{v} 通道)、内向整流钾离子通道(K_{IR} 通道)。

2.1 钙依赖性钾离子通道

K_{Ca} 通道按照其电导大小又分为^[5]:小电导钙激活的钾离子 SK_{Ca} 通道,中电导钙激活的钾离子 IK_{Ca} 通道,大电导钙激活的钾离子 BK_{Ca} 通道。其中 BK_{Ca} 通道是血管平滑肌上数目最多的一种钙依赖性钾离子通道,受电压及 Ca^{2+} 浓度双重调节,是目前研究最广泛的一类钾离子通道。

BK_{Ca} 通道在调节细胞内新陈代谢和 Ca^{2+} 的平衡中发挥了重要作用。现认为 BK_{Ca} 通道对人类完整血管静息状态下血管张力的维持起重要作用^[6]。糖尿病引起的血管 BK_{Ca} 通道受损的内在变化机制尚未有详细研究,多数研究认为糖尿病致氧自由基产生增加,抑制了 BK_{Ca} 通道活性,从而引起血管收

缩。Lu 等^[7]通过单通道膜片钳技术对 ZDF 大鼠冠状动脉平滑肌细胞上的 BK_{Ca} 通道研究后发现, BK_{Ca} 通道有降低对 Ca^{2+} 敏感性的作用,通过降低最大开放概率来改变 Ca^{2+} 依赖性门控,并缩短平均开放时间。由于这些 BK_{Ca} 通道门控的异常,对通道的激活产生了一个能量障碍,这也可能是引起 T2DM 的血管功能障碍的原因。另有研究表明糖尿病能够降低 BK_{Ca} 通道的活性,从而引起糖尿病早期视网膜血管灌注不足,并对糖尿病高血压发病产生较广泛的影响^[8]。有关糖尿病动物血管平滑肌模型中钾离子通道的变化,许多报道是相互矛盾的。一些研究人员发现 K_{ATP} 、 K_{Ca} 或 K_{v} 通道的功能是直接或者间接地减少的,而有些却认为正好相反^[9]。Ye 等^[10]对这种矛盾解释为可能是在糖尿病的不同阶段时的两种表现。在 STZ 诱导的糖尿病早期,大鼠胸主动脉平滑肌细胞上 BK_{Ca} 通道开放增强,导致 BK_{Ca} 通道平均关闭时间减少,这种现象仅仅出现在糖尿病的早期,此阶段凭借体内代偿机制可以对抗高血糖的损伤,但是到了糖尿病后期,代偿机制的失调导致钾离子通道功能的损害,成为脑血管病变的基础, BK_{Ca} 通道功能的增强能够减轻高血糖造成的损害。随着对 BK_{Ca} 通道的几十年的不断研究,各个方面的关于 BK_{Ca} 通道与糖尿病血管并发症的报道不断出现,Lu 等^[11]报道高血糖是导致糖尿病血管病变的一个重要的因素,高血糖能够通过半胱氨酸 911(C911)的 H_2O_2 氧化物来抑制 BK_{Ca} 通道的功能,提示糖尿病能够改变抗氧化剂酶的结构外形,增强活性氧(ROS)的产生和损害 BK_{Ca} 通道的功能;过氧化氢酶基因转移能改善这些损伤,在治疗糖尿病血管并发症上有很大的潜力。同时又有观点认为在人类冠状动脉血管上,超氧化物(superoxide)对 BK_{Ca} 通道的抑制作用更为明显^[12]。目前研究发现,在糖尿病血管上还有一个降低钾离子通道拮抗药 IBTX 敏感性的成分存在,一种可能性的解释是:糖尿病过程中过氧亚硝基阴离子(peroxynitrite)的形成^[13],过氧亚硝基阴离子能直接抑制冠状动脉和大脑小血管上 BK_{Ca} 。

通道的活性^[14]。现在 Liu Y 等^[15]已经证实高血糖状态下超氧化物明显增加,同时也有有限量的过氧亚硝基阴离子的产生,它们共同降低 BK_{Ca} 通道的活性。近年来随着对 BK_{Ca} 通道研究的不断深入,相关的药物研究也取得一定的进展。杨艳艳等^[16]研究发现 $0.73 \sim 8.07 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内川芎嗪对猪冠状动脉平滑肌 BK_{Ca} 通道有明显的激活作用,为阐明其扩张冠状动脉血管的机制提供了实验依据。韩冬云等^[17]利用膜片钳技术在分子水平上证实 *N*-甲基小檗胺 (*N*-methyl berbamine, NMB) 可以增加大鼠肠系膜阻力血管平滑肌细胞钙激活钾电流,这可能是其降压机制之一。

2.2 ATP 敏感性钾离子通道

ATP 敏感性钾离子通道 (K_{ATP} 通道) 是电压非依赖性的、配体门控通道,是日本学者 Noma 在 1983 年利用膜片钳技术在豚鼠心室肌细胞上发现的一类钾离子通道,它们主要受细胞内 ATP 浓度的调节,因此命名为 ATP 敏感性钾离子通道。此后发现它是一类分布较广泛的内向整流钾离子通道,许多细胞类型上都存在该通道,例如胰腺、骨骼肌、平滑肌、神经、内皮细胞等多种组织中均存在。在生理状态及某些病理条件下 K_{ATP} 通道参与血管张力的调节。生理条件下的血管平滑肌细胞 K_{ATP} 钾离子通道活动很少,不足 10%,其原因主要是平滑肌细胞 K_{ATP} 通道密度低,加上胞内高浓度 ATP 的抑制作用,在完整血管平滑肌细胞上通道开放极少,一旦细胞内 ATP 浓度明显降低,导致该通道的开放,使细胞趋于复极化或超极化,动作电位时程缩短,抑制钠、钙离子通道的激活,起到保护作用。研究表明, K_{ATP} 通道参与冠状动脉血流,特别是缺氧和缺血时冠状动脉血流的调节。缺氧激活 K_{ATP} 通道机制可能是由于血管周围缺氧组织释放腺苷或者血管平滑肌自身缺氧所致。同时生理条件下通道的开放率很低,为在缺血、缺氧、酸中毒等病理条件下介入治疗开放 K_{ATP} 通道提供了理论基础,对调节血管张力、局部血流量具有非常重要的作用。

有研究证实 K_{ATP} 通道开放增加,对高代谢状态

下增加组织血供有一定作用,对 T2DM 合并冠心病的发病有着重要的意义。1984 年 Nair 等报道糖尿病控制不良者基础代谢率明显增高,耗氧量增加 20% ~ 25%,经胰岛素治疗后可以纠正,提示胰岛素缺乏或不足对组织耗氧增加有着重要影响。

2.3 电压依赖性钾离子通道

电压依赖性钾离子通道是钾离子通道超家族中重要的成员,近来有大量的 K_v 通道亚单位被相继发现,由于其亚单位太庞大,而且广泛分布在中枢神经系统,所以目前对 K_v 通道家族的研究多集中于此。不过 K_v 通道还分布在血管平滑肌细胞上,调节血管的收缩和舒张。血管平滑肌中可检测到 4 种 K_v 通道蛋白 ($K_v1.2$ 、 $K_v1.3$ 、 $K_v1.5$ 和 $K_v2.1$),其中 $K_v1.5$ 通道的表达最丰富,是形成大鼠血管平滑肌细胞自身 K_v 通道的主要亚型基因, $K_v1.5$ 通道受各种效应物质(如尼古丁和内皮素-1)的调节^[18]。周萍等^[19]通过试验得出,长期内源性睾酮缺失引起 K_v 通道功能衰减,生理剂量的睾酮替代治疗对受损的 K_v 通道有修复作用。另有研究表明糖尿病血管平滑肌收缩和舒张功能减弱,与血管平滑肌细胞膜 K_v 通道功能失调有关。糖尿病时血管平滑肌 K_v 通道活性降低,其机制可能是高血糖引起冠状小动脉平滑肌上的 $K_v1.2$ 和 $K_v1.5$ 的蛋白及 mRNA 含量均下调,抑制了 K_v 通道的活性;也有相关研究如 Li 等^[12]通过试验证实了上述结论。

3 糖尿病并发症的治疗

钾离子通道开放药是一类全新的血管扩张药物,特别是对 ATP 敏感性钾离子通道开放药的研究,已成为当前非常热门的研究领域之一。许多钾离子通道开放药如尼可地尔(nicorandil)、吡那地尔、克罗卡林(cromakalim)等已被证实为 ATP 敏感性钾通道开放药。可见, K_{ATP} 通道作为糖尿病合并冠心病的一个治疗新靶点已经逐步受到药物研究者的青睐。

近年来对于糖尿病血管并发症的各种研究不断深入,其中很多临床研究证实,血管紧张素转化

酶抑制药 (ACEI) 与钙拮抗药 (CCB) 的联合, 除增加降压效果外, 还具有加强肾脏保护功能, 而对糖代谢无影响等优点, 故特别适合于糖尿病高血压患者。目前已推出几种 ACEI 和 CCB 的固定联合制剂。Sanjib^[4] 提出固定剂量组合群多普利和维拉帕米缓释剂型 (trandolapril/verapamil sustained released) 对需要合并用药来达到目标血压的糖尿病合并高血压病人有非常好的效果。联合使用 ACEI 和 CCB 可能实现控制血压最优化, 同时又能拮抗抗高血压药物对机体代谢产生的不利影响, 是一种有效、耐受性良好的 T2DM 合并高血压治疗的新方案。另外也有研究显示 ACEI 与 CCB 联用可减轻左室肥厚, 增加冠心病与左心力衰竭患者的左室射血分数, 改善室壁运动指数, 减少心绞痛发作次数。

4 小结

综上所述, 血管平滑肌上存在的多种钙离子通道和钾离子通道, 它们都参与了糖尿病血管并发症的发生, 并有可能参与糖尿病的原发病变, 如果对血管平滑肌上的主要通道、主要电流的研究分析更进一步, 必将对理解和治疗糖尿病心血管并发症有直接的、重要的启示, 同时也会为糖尿病血管并发症提供新的治疗靶点。

【参考文献】

- [1] 程晔, 朱邦豪, 区敬华等. 糖尿病发病过程中大鼠主动脉血管平滑肌细胞钙泵活性以及血流动力学变化的研究[J]. 中国药理学通报, 2008, 24: 71-74.
- [2] Ostergaard J, HT, Thiel S, et al. Complement activation and diabetic vascular complications[J]. Clin Chim Acta, 2005, 361: 10-9.
- [3] Jeffery TK, Wnastall JC. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension[J]. Pharmacol Ther, 2001, 92: 1-20.
- [4] Sanjib Kumar Sharma, Piero Ruggerenti, Giuseppe Remuzzi. Managing hypertension in diabetic patients - focus on trandolapril/verapamil combination[J]. Vascular Health and Risk Management, 2007, 3: 453-465.
- [5] 陈威, 颜光烈. 钙激活的钾离子通道与血管性疾病[J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 14: 183-186.
- [6] Miles V, Raingol, Rebolledo A, et al. Potassium channels in human umbilical artery cells[J]. J Soc Gynecol Investig, 2003, 10: 339-346.
- [7] Lu T, Ye D, He TR, et al. Impaired Ca^{2+} - Dependent Activation of Large - Conductance Ca^{2+} - Activated K^{+} Channels in the Coronary Artery Smooth Muscle Cells of Zucker Diabetic Fatty Rats[J]. Biophysical Journal, 2008, 95: 5165-5177.
- [8] McGahon MK, Dash DP, Arora A, et al. Diabetes downregulates BK1 potassium channel subunit in retinal arteriolar smooth muscle[J]. Circ Res, 2007, 100: 703-711.
- [9] Ikenaga H, Bast JP, Fallet RW, et al. Exaggerated impact of ATP - sensitive K^{+} channels on afferent arteriolar diameter in diabetes mellitus[J]. Am Soc Nephrol, 2000, 11: 1199-207.
- [10] Ye CL, Shen B, Ren XD, et al. An increase in opening of BKca channels in smooth muscle cells in streptozotocin - induced diabetic mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25: 744-750.
- [11] Lu T, He TR, Zvonimir S, et al. Molecular Mechanisms Mediating Inhibition of Human Large Conductance Ca^{2+} - Activated K^{+} Channels by High Glucose[J]. Circ. Res, 2006, 99: 607-616.
- [12] Li HW, Chai Q, David D, et al. Elevated glucose impairs cAMP - mediated dilation by reducing Kv channel activity in rat small coronary smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285: H1213- H1219.
- [13] Zou MH, Shi C, and Cohen RA. High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with thromboxane/prostaglandin H_2 receptor - mediated apoptosis and adhesion molecule expression in cultured human aortic endothelial cells[J]. Diabetes, 2002, 51: 198-203.
- [14] Liu Y, Terata K, Chai Q, et al. Peroxynitrite inhibits Ca^{2+} - activated K^{+} channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles[J]. Circ Res, 2002, 91: 1070-1076.
- [15] Liu Y, Terata K, Rusch NJ, et al. High glucose impairs voltage - gated K^{+} channel current in rat small coronary arteries[J]. Circ Res, 2001, 89: 146-152.
- [16] 杨艳艳, 杨艳, 曾晓荣, 等. 川芎嗪对猪冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的作用[J]. 生理学报, 2006, 58: 83-89.
- [17] 韩冬云, 聂宏光, 陈磊, 等. N - 甲基小檗胺对大鼠肠系膜动脉平滑肌细胞钙激活钾电流的作用[J]. 中国药理学通报, 2006, 22: 488-491.
- [18] Remillard C, Tigno D, Platoshyn O, et al. Function of $\text{Kv}1.5$ channels and genetic variations of KCNA5 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292: C1837- C1853.
- [19] 周萍, 富路, 潘振伟, 等. 长期睾酮缺失对雄性大鼠胸主动脉平滑肌细胞电压依从性钾通道的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25: 467-447.