

# 离子通道与疾病

张宗明, 裘法祖

张宗明, 清华大学第一附属医院普外科 北京市 100016  
裘法祖, 华中科技大学同济医学院附属同济医院外科 湖北省武汉市 430030  
张宗明, 男, 1963-12-12 生, 山东省成武县人, 汉族, 清华大学第一附属医院普外科教授、主任医师、博士生导师, 1994-07 月毕业于同济医科大学, 获外科学博士学位, 1994-09/1996-06 北京医科大学外科学博士后, 1997-09/2001-04 美国俄亥俄州立大学、耶鲁大学博士后, 主要从事普通外科临床和基础研究, 已在《美国科学院院报(PNAS)》等杂志发表学术论文 60 多篇, 参编全国高等医学院校五年制、七年制、八年制《外科学》教材等著作 9 部, 承担国家自然科学基金、教育部“跨世纪优秀人才培养计划”等 5 项基金, 兼任教育部科学技术委员会生命科学一部学部委员, 国际肝胆胰外科学会中国分会委员, 中华外科学会实验外科学组委员, 《世界华人消化杂志》、《中华实验外科杂志》等 9 种杂志编委。  
国家自然科学基金资助项目, No. 30270532  
教育部“跨世纪优秀人才培养计划”基金资助项目, 教技函[2002]48 号  
上海市教委“曙光计划”基金资助项目, No. 02SG20  
项目负责人: 张宗明, 100016, 北京市朝阳区酒仙桥一街坊 6 号, 清华大学第一附属医院普外科, zhangzongming@yahoo.com  
电话: 010-64372362 传真: 010-64361322  
收稿日期: 2005-01-17 接受日期: 2005-01-28

## 摘要

细胞离子通道的结构和功能正常是维持生命过程的基础, 其基因变异和功能障碍与许多疾病的发生和发展有关。离子通道的主要类型有钾、钠、钙、氯和非选择性阳离子通道, 各型又分若干亚型。离子通道的主要功能是: 提高细胞内钙浓度, 触发生理效应; 决定细胞的兴奋性、不应性和传导性; 调节血管平滑肌的舒缩活动; 参与突触传递; 维持细胞的正常体积。离子通道的主要研究方法为膜片钳技术、分子生物学技术、荧光探针钙图像分析技术。离子通道病是指离子通道的结构或功能异常所引起的疾病。疾病中的离子通道改变是指由于某一疾病或药物引起某一种或几种离子通道的数目、功能甚至结构变化, 导致机体发生或纠正某些病理改变。从离子通道与疾病的关系角度, 加强分子生物学、生物物理学、遗传学、药理学等多学科交叉深入研究, 对于深入探讨某些疾病的病理生理机制、早期诊断及发现特异性治疗药物或措施等均具有十分重要的理论和实际意义。

**关键词:** 离子通道

张宗明, 裘法祖. 离子通道与疾病. 世界华人消化杂志 2005;13(5):585-587  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/585.asp>

## 0 引言

离子通道(ion channel)是细胞膜上的一类特殊亲水性蛋白质微孔道, 是神经、肌肉细胞电活动的物质基础。随着分子生物学、膜片钳技术的发展, 人们对离子通道的分子结构及特性有了更加深入的认识, 并发现离子通道的功能、结构异常与许多疾病的发生和发展有关<sup>[1]</sup>。近年来, 对于离子通道与疾病关系

的研究取得了重大进展, 不仅阐明了离子通道的分子结构突变可导致某种疾病, 而且还明确了某些疾病可影响某种离子通道功能甚至结构。本文论述离子通道的主要类型、功能、研究方法及其与疾病的关系。

## 1 离子通道的主要类型

离子通道的开放和关闭, 称为门控(gating)。根据门控机制的不同, 将离子通道分为三大类: (1) 电压门控性(voltage gated), 又称电压依赖性(voltage dependent)或电压敏感性(voltage sensitive)离子通道: 因膜电位变化而开启和关闭, 以最容易通过的离子命名, 如  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Cl^-$  通道 4 种主要类型, 各型又分若干亚型。(2) 配体门控性(ligand gated), 又称化学门控性(chemical gated)离子通道: 由递质与通道蛋白质受体分子上的结合位点结合而开启, 以递质受体命名, 如乙酰胆碱受体通道、谷氨酸受体通道、门冬氨酸受体通道等。非选择性阳离子通道(non-selective cation channels)系由配体作用于相应受体而开放, 同时允许  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  或  $K^+$  通过, 属于该类。(3) 机械门控性(mechanogated), 又称机械敏感性(mechanosensitive)离子通道: 是一类感受细胞膜表面应力变化, 实现胞外机械信号向胞内转导的通道, 根据通透性分为离子选择性和非离子选择性通道, 根据功能作用分为张力激活型和张力失活型离子通道。此外, 还有细胞器离子通道, 如广泛分布于哺乳动物细胞线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC), 位于细胞器肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)或内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜上的 Ryanodine 受体通道、 $IP_3$  受体通道。

## 2 离子通道的主要功能

离子通道的主要功能有: (1) 提高细胞内钙浓度, 从而触发肌肉收缩、细胞兴奋、腺体分泌、 $Ca^{2+}$  依赖性离子通道开放和关闭、蛋白激酶的激活和基因表达的调节等一系列生理效应; (2) 在神经、肌肉等兴奋性细胞,  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  通道主要调控去极化,  $K^+$  主要调控复极化和维持静息电位, 从而决定细胞的兴奋性、不应性和传导性; (3) 调节血管平滑肌舒缩活动, 其中有  $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Cl^-$  通道和某些非选择性阳离子通道

参与; (4) 参与突触传递, 其中有  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Cl^-$  通道和某些非选择性阳离子通道参与; (5) 维持细胞正常体积, 在高渗环境中, 离子通道和转运系统激活使  $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、有机溶液和水分进入细胞内而调节细胞体积增大; 在低渗环境中,  $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、有机溶液和水分流出细胞而调节细胞体积减少。

### 3 离子通道的主要研究方法

研究离子通道功能的最直接方法是用膜片钳技术直接测定通过离子通道的电流或测量细胞膜电位的变化。膜片钳技术是利用一个玻璃微吸管电极完成膜片或全细胞电位的监测、钳制和膜电流的记录, 通过观测膜电流的变化来分析通道个体或群体的分子活动、探讨离子通道特性。分子生物学技术为离子通道的分子结构分析、基因克隆、功能表达研究提供了有力工具, 对于编码离子通道亚单位的基因结构可采用基因定位克隆确定其在染色体上的定位, 用逆转录-聚合酶链反应、Northern 杂交等明确其在器官组织中的分布, 用 Western 杂交检测基因表达产物等。荧光探针钙图像分析技术为检测细胞内游离钙离子浓度提供了有效手段, 常用的荧光探针有 Fura-2/AM、Indo-1/AM、Fluo-3/AM、Calcium Green 等, 常用的检测仪器有双波长显微荧光光度计、激光扫描共聚焦显微镜等, 目前国外 Olympus、Zeiss、Spex 等公司已生产了测定细胞内游离钙离子的显微荧光装置, 国内自行研制的活细胞钙离子浓度荧光显微检测系统也已问世<sup>[2]</sup>。将离子浓度图像记录和膜片钳记录结合, 同时进行光电联合检测, 从离子产生的离子浓度、图像变化和电信号变化多个方面研究离子通道, 将获得更多的离子通道功能信息。

### 4 离子通道病(channelopathy)

离子通道病是指离子通道的结构或功能异常所引起的疾病, 具体表现在编码离子通道亚单位的基因发生突变或表达异常, 或体内出现针对通道的病理性内源性物质时, 离子通道的功能发生不同程度的减弱或增强, 导致机体整体生理功能紊乱, 形成某些先天性或后天获得性疾病, 主要累及神经、肌肉、心脏、肾脏等系统和器官。迄今为止, 研究比较清楚的离子通道病主要涉及钾、钠、钙、氯通道领域, 现简介如下:

4.1 钾通道病 钾离子通道在所有可兴奋性和非兴奋性细胞的重要信号传导过程中具有重要作用, 其家族成员在调节神经递质释放、心率、胰岛素分泌、神经细胞分泌、上皮细胞电传导、骨骼肌收缩、细胞容积等方面发挥重要作用。已经发现的钾通道病有常染色体显性良性家族性新生儿惊厥(benign familial neonatal

convulsions, BFNC)、1-型发作性共济失调(episodic ataxia type 1)、阵发性舞蹈手足徐动症伴发作性共济失调(paroxysmal choreoathetosis with episodic ataxia)、癫痫、1-, 2-, 5-, 6-型长QT综合征、Jervell 和 Lange-nielsen 综合征<sup>[3]</sup>、Andersen 综合征<sup>[4]</sup>等。

4.2 钠通道病 钠离子通道在大多数兴奋细胞动作电位的起始阶段起重要作用, 已经发现的钠通道病有高钾型周期性麻痹、正常血钾型周期性麻痹、部分低钾型周期性麻痹、先天性副肌强直、各型钾加重的肌强直、先天性肌无力、3-型长QT综合征、1-型假性醛固酮减少症、Liddle 综合征<sup>[5]</sup>、全面性癫痫热性发作叠加症(generalized epilepsy with febrile seizures plus)<sup>[6]</sup>等。

4.3 钙通道病 钙离子通道广泛存在于机体的不同类型组织细胞中, 参与神经、肌肉、分泌、生殖等系统的生理过程。已经发现的钙通道病有家族性偏瘫型偏头痛、低钾型周期性瘫痪、2-型发作性共济失调、6-型脊髓小脑共济失调、中央脊髓性肌病(central core disease of muscle)、恶性高热、Lambert-Eaton 肌无力综合征<sup>[7]</sup>、癫痫等。

4.4 氯通道病 氯离子通道广泛分布于机体的兴奋性细胞和非兴奋性细胞膜及溶酶体、线粒体、内质网等细胞器的质膜, 在细胞兴奋性调节、跨上皮物质转运、细胞容积调节和细胞器酸化等方面具有重要作用。已经发现的氯通道病有先天性肌强直(Thomsen 型)、隐性遗传全身性肌强直(Becker 型)、囊性纤维化病、遗传性肾结石病、3-型 Bartter 综合征<sup>[8]</sup>等。

需要说明的是, 相当数量的离子通道病并不是新出现的疾病, 而是早已出现甚至早被熟知的疾病, 只是此前一直未发现其在离子通道水平存在病变, 如癫痫、偏头痛等; 有些离子通道病为单一离子通道结构或功能异常而至, 如 1-型发作性共济失调是由于 KCNA1 基因突变引起, 该基因位于染色体 12p13 上, 编码电压依赖性钾离子通道; 也有些离子通道病涉及多种离子通道结构或功能异常, 如癫痫与 L 型电压依赖性钙通道( $\alpha 1$  D 亚单位基因表达减弱)、电压依赖性钾通道(KCNQ2 和 KCNQ3 基因突变)、乙酰胆碱受体通道( $\alpha 4$  和  $\beta 2$  亚单位基因突变)等有关。

### 5 离子通道病的主要研究方法

离子通道病研究作为近年来新兴的一门前沿交叉学科研究方向, 正在成为基础医学、临床医学和生命科学工作者研究的热点, 其研究的关键因素之一在于离子通道病模型的制备。

对先天性离子通道病, 多采用基因克隆技术将可疑的致病基因剔除或插入(knock out/Knock in)

在整体动物上制造基因突变, 生产转基因动物; 或将离子通道基因直接微注射于细胞表达系统, 如爪蟾卵母细胞 (*xenopus oocyte*)、人胚肾细胞 (HEK293)、中华仓鼠卵母细胞 (CHO) 等, 然后对其所表达的离子通道进行单通道记录和分析, 并与野生型进行比较。

对获得性离子通道病, 主要采用以患者血清或提纯的免疫球蛋白被动转移或人工重组抗原主动转移于整体实验动物的免疫学方法; 或将传代细胞与患者血清或纯化的抗体共同培养, 而后对其电生理变化进行检测。

通过制备上述离子通道病研究模型, 结合分子生物学、膜片钳记录、荧光探针钙图像分析、细胞内电生理记录、免疫组化等多种技术手段进行在体 (*in vivo*) 和离体 (*in vitro*) 实验研究, 是目前离子通道病的主要研究策略。

## 6 疾病中的离子通道改变

病变中的离子通道改变是指由于某一疾病或药物引起某一种或几种离子通道的数目、功能甚至结构变化, 导致机体发生或纠正某些病理生理改变。比如老年性痴呆 (Alzheimer's' disease, AD), 大量的研究发现 AD 患者体内的一些内源性致病物质 (如  $\beta$ -淀粉样蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白前体、早老素蛋白-1, 2) 与钾通道、钙通道功能异常密切相关, 可能通过影响钾通道、钙通道的本身结构和 / 或调节过程等, 参与 AD 患者早期记忆损失、认知功能下降等症状的出现。又如脑缺血, 脑缺血后能量代谢紊乱, 细胞内 ATP 合成下降, 突触间隙的谷氨酸剧增, 谷氨酸作用于 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 引起受体依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放,  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, 导致神经细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载; 谷氨酸还可经非 NMDA 途径使  $\text{Na}^+$  通道开放, 引起  $\text{Na}^+$  通内流增加, 随即引起  $\text{Cl}^-$  和  $\text{H}_2\text{O}$  内流, 导致神经细胞急性渗透性肿胀。再如支气管哮喘, 致病因素作用于肥大细胞后, 引起细胞膜钙通道开放,  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 促使 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇 ( $\text{PIP}_2$ ) 水解产生肌醇三磷酸 ( $\text{IP}_3$ ), 后者促进肌浆网释放  $\text{Ca}^{2+}$ , 导致胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增多, 进而激活钙-钙调蛋白依赖性酶 (磷酸化酶激酶、腺苷酸环化酶、磷酸二酯酶等) 参与肥大细胞脱颗粒, 释放组胺, 导致炎症反应和哮喘发作; 钙通道阻滞剂硝苯地平、维拉帕米能阻断钙通道, 减少胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 抑制肥大细胞脱颗粒, 减轻炎症递质的反应性, 缩短哮喘发作时间, 改善哮喘症状。

## 7 问题和展望

随着分子生物学、生物物理学、遗传学、药理学等

多学科交叉研究的深入, 已经逐步明确了许多离子通道的分子结构, 克隆了相应离子通道的 cDNA, 使得阐明离子通道结构与功能的关系、基因突变与疾病的关系成为现实, 从而部分解开了长期以来一直困扰人类的某些疾病的病因、发病机制和治疗之谜。但还有一些问题有待深入研究, 比如基因突变与疾病的不一致性, 具体表现为尽管发现某种离子通道病确实存在基因突变、细胞膜离子电流变化, 然而只有部分患者有临床症状和体征, 另一部分患者却无任何症状和体征; 又如多种离子通道结构或功能异常导致的离子通道病, 为什么不同基因的突变或功能异常会出现相同或相似的症状和体征; 再如由于离子通道自身的复杂性和多样性, 使得人们对一些离子通道病的认识存在一定的局限性, 同时还有一些可能的离子通道病没被认识等。

从离子通道与疾病的关系角度, 进一步加强分子生物学、生物物理学、遗传学、药理学等多学科交叉深入研究, 通过建立稳定的离子通道病研究模型和先进的研究方法, 深入研究离子通道的结构和功能, 深入探讨离子通道病的基因结构和功能异常, 加强特异性离子通道协同或拮抗药物开发, 加强特异性离子通道亚基基因干预治疗研究, 将对深入探讨某些疾病的病理生理机制、早期诊断及发现特异性治疗药物或措施等均具有十分重要的理论和实际意义。

## 8 参考文献

- 1 Hatta S, Sakamoto J, Horio Y. Ion channels and diseases. *Med Electron Microsc* 2002;35:117-126
- 2 兰李, 周云燕, 杨志勇, 翟安连, 徐涛. 活细胞钙离子浓度荧光显微检测系统的研制和应用. *生物医学工程研究* 2004;23:114-117
- 3 Chorbachi R, Graham JM, Ford J, Raine CH. Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;66:213-221
- 4 Hosaka Y, Hanawa H, Washizuka T, Chinushi M, Yamashita F, Yoshida T, Komura S, Watanabe H, Aizawa Y. Function, subcellular localization and assembly of a novel mutation of KCNJ2 in Andersen's syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:409-415
- 5 Swift PA, MacGregor GA. The epithelial sodium channel in hypertension: genetic heterogeneity and implications for treatment with amiloride. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:161-168
- 6 Spampinato J, Kearney JA, de Haan G, McEwen DP, Escayg A, Aradi I, MacDonald BT, Levin SI, Soltesz I, Benna P, Montalenti E, Isom LL, Goldin AL, Meisler MH. A novel epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A identifies a cytoplasmic domain for beta subunit interaction. *J Neurosci* 2004;24:10022-10034
- 7 Nishimune H, Sanes JR, Carlson SS. A synaptic laminin-calcium channel interaction organizes active zones in motor nerve terminals. *Nature* 2004;432:580-587
- 8 Waldeger S, Jentsch TJ. Functional and structural analysis of CIC-K chloride channels involved in renal disease. *J Biol Chem* 2000;275:24527-24533