

中国分子医学系列丛书

中国分子神经病学

主编

张波 余元勋

王国平 鲍远程

何光远 杨文明



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子神经病学

主编 余元勋 鲍远程
杨文明 张 波
王国平 何光远



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子神经病学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社, 2015. 8

(中国分子医学系列丛书)

ISBN 978-7-5337-6638-2

I. ①中… II. ①余… III. ①分子生物学-神经病学 IV. ①Q7②R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 061833 号

中国分子神经病学

主编 余元勋 等

出版人: 黄和平

选题策划: 吴萍芝

责任编辑: 吴萍芝

责任校对: 陈会兰

责任印制: 廖小青

封面设计: 冯 劲

出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社

<http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)

电话: (0551)63533323

印 制: 安徽新华印刷股份有限公司

电话: (0551)65859178

(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 889×1194 1/16

印张: 37

字数: 1070 千

版次: 2015 年 8 月第 1 版

印次: 2015 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6638-2

定价: 98.00 元

版权所有, 侵权必究

本书编委会

- 主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,安徽医学高等专科学校研究员,教授)
鲍远程(安徽中医药大学第一附属医院,教授,博士生导师)
杨文明(安徽中医药大学第一附属医院,教授,博士生导师)
张 波(安徽中医药大学第一附属医院,主任医师)
王国平(安徽省立医院,主任医师,教授)
何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长)
- 副主编** 徐 华(美国纽约州大学,教授,医学博士)
解 毅(美国国立卫生研究院,教授,医学博士)
谢道俊(安徽中医药大学第一附属医院,教授,主任,博士)
陈怀珍(安徽中医药大学第一附属医院,教授,主任)
李建平(安徽省遗传医学中心,副教授)
徐 彬(安徽省优生优育遗传医学中心,副研究员)
丁 平(同济医科大学附属医院,教授,主任医师)
汪 瀚(安徽中医药大学第一附属医院,副教授,主任)
王艳昕(安徽中医药大学第一附属医院,副教授,博士)
周厚广(复旦大学华山医院,副教授,博士)
- 编 委** 童建兵 蒋怀周 方 向 张 娟 韩 辉 王晓旸
汪美霞 杨 波 董 婷 金 珊 周 磊 葛 青

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,明显促进临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着无可替代的医学学术感召力,及对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》主要在分子、细胞水平上比较清楚地讲述一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的主要改变,主要分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等治疗进展;讲述一些重要疾病的主要临床诊断、治疗原则与目前防治的重要进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料主要是 2006—2014 年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了 21 世纪初在一些重要疾病诊断、治疗方面的最新成果。这些成果有些已达到了国际国内先进水平。

本书内容丰富,阐述具有精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内、国际先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些重要疾病的分子、细胞、临床的相关内容日益丰富,方法较复杂,技术难度较高;目前正值我国社会与经济发达的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书,本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员、生命学科研究人员的参考书。也可作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 1 月

前 言

神经疾病是严重威胁人类健康的疾病之一,近年来我国神经疾病的发病率与死亡率呈明显上升趋势。2010年我国的健康调查资料显示,高血压患者数已达1.8亿,超重患者人数至少2亿,糖尿病患者达2000万,吸烟人口数量仍然居高不下,加上老龄化的加快,使以脑卒中、心肌梗死为主要表现的致残、致死性疾病的发病率明显上升,中国每年脑卒中的发病人数为150万,并逐渐呈年轻化趋势。因此应加强对神经疾病的防治研究,介绍神经疾病的研究进展,规范我国神经疾病的诊断与治疗,有鉴于此,我们组织国内外著名专家,对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要在分子水平比较清楚地讲述:一是神经疾病相关的主要信号分子,其受体信号通路在疾病中的主要改变及治疗原则;二是神经疾病相关的主要离子通道,其在疾病中的主要改变及治疗原则;三是神经疾病相关的主要递质,其受体信号通路在疾病中的改变及治疗原则;四是一些重要的神经疾病的主要分子病理机制、药物作用、新药治疗进展、临床诊断与治疗原则等。

本书资料主要引用2006—2014年的国内外文献,反映了21世纪初在神经疾病方面研究的最新成果,其中有些成果已达到国际先进水平。

本书内容丰富,讲解具有系统性、精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践,在神经疾病相关重要问题的知识系统化方面,已经相当完善,可作为临床各级神经科医师、老年科医师、药物研究人员、生命科学研究人员的参考书,以及科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关机构、安徽省卫生计生委、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校及全国许多著名专家的关心、帮助,在此特别表示衷心的感谢。

由于21世纪在神经疾病方面的研究发展很快,新成果不断出现。在本书编著过程中,我们将国外神经科领域的较有参考价值的论文出处编为《进一步的参考文献》附在各章之后,以供深入研究之需。我们的编写工作难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多提意见,以便再版时改进。

余元勋 教授

2015年1月于合肥

目 录

第一章 钾离子通道与神经疾病	1
一、概论	1
二、钾离子通道	2
三、电压门控钾通道	4
四、延迟外向整流钾通道	7
五、瞬时外向钾通道	9
六、钙离子激活的钾通道	10
七、内向整流钾通道	13
八、双孔道钾通道	17
九、非选择性阳离子通道	18
十、钾离子通道改变与疾病	20
第二章 钙离子通道与神经疾病	22
一、细胞膜钙离子的流入通道	22
二、细胞质内钙离子的外流	30
三、细胞内质网储钙的释放	32
四、细胞内钙的储存	36
五、钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶	36
六、钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白磷酸酶	37
七、钙离子依赖和钙离子不依赖的囊泡胞吐分泌	38
八、钙离子感受器	38
九、突触后膜受体介导的信号转换与钙离子	39
十、神经元的活动能调节胶质细胞的钙离子信号	40
十一、钙通道阻断剂	41
十二、钙离子通道病	51
第三章 钠离子通道与神经疾病	54
一、概述	54
二、钠离子通道疾病	57
三、作用于钠离子通道的药物	57
四、钠泵	58
五、钠离子/氢离子交换体	61
第四章 氯离子通道与神经疾病	66
一、囊性纤维化跨膜电导调节体	66
二、容量调节性氯离子通道	67
三、钙离子激活的氯离子通道	67
四、电压门控氯离子通道	68
五、配体激活的氯离子通道	69
六、线粒体外膜离子通道	69
七、心肌细胞氯离子通道与心律失常	70

第五章 G 蛋白耦联受体及其信号通路	72
一、G 蛋白	73
二、G 蛋白耦联受体	78
三、G 蛋白耦联受体分类	85
第六章 RAS 信号通路与神经疾病	88
一、概述	88
二、ACE2-Ang1~7-Mas 轴	96
三、RAS 信号系统改变与心脑血管疾病	98
四、AT ₁ R 及其阻断剂	100
五、RAS 与糖尿病并发症	102
六、肾素原与肾素	102
七、肾素抑制剂	103
八、中性内肽酶-ACE 双重抑制剂、糜蛋白酶抑制剂	103
九、醛固酮与心血管疾病	104
第七章 炎症因子、血栓形成与神经疾病	106
一、概述	106
二、动脉粥样硬化中炎症细胞产生的介质	106
三、炎症因子及抗炎症因子在动脉粥样硬化中的作用	108
四、炎症与动脉粥样硬化的发展过程	112
五、与缺氧的关系	115
六、与蛋白激酶 C 的关系	116
七、感染	119
八、炎症相关信号通路与抗炎药	119
九、抗血小板药	120
十、花生四烯酸	122
第八章 细胞因子与神经疾病	128
一、概述	128
二、NF- κ B 信号通路	130
三、Toll 信号通路	133
第九章 凋亡信号通路与神经疾病	136
一、细胞凋亡相关的细胞因子	137
二、胱冬蛋白酶	137
三、线粒体与凋亡	140
四、内质网应激与凋亡	145
五、凋亡与疾病	147
第十章 血管内皮生长因子信号通路与神经疾病	155
一、血管内皮生长因子	155
二、血管内皮生长因子受体	156
三、VEGF/VEGFR 的促血管新生机制	157
四、血管内皮生长因子与神经系统疾病的治疗	158
五、血管再狭窄	160
第十一章 氧化应激通路与神经疾病	162
一、活性氧的产生	162

二、活性氧作用的靶标	164
三、活性氮作用的靶标	166
四、活性氧与血管功能	166
五、硫氧还蛋白	166
六、抗氧化剂	168
第十二章 一氧化氮信号通路与神经疾病	170
一、概述	170
二、一氧化氮合成酶的分类及一氧化氮的功能	170
三、一氧化氮的化学性质	173
四、一氧化氮的代谢过程	173
五、一氧化氮的作用	174
六、相关信号通路	175
七、一氧化氮与心脑血管的关系	177
八、一氧化氮相关药物	178
九、神经系统疾病与一氧化氮	179
十、硝酸甘油	180
十一、一氧化碳信号通路	180
第十三章 神经营养因子受体信号通路与神经疾病	185
一、概述	185
二、信号通路	188
三、与临床的关系	190
第十四章 泛素蛋白酶体信号通路与神经疾病	194
一、泛素及其泛素蛋白酶体系统	194
二、26S 蛋白酶体系统	195
三、蛋白质降解的泛素化调节和去泛素化调节	195
四、泛素蛋白酶体通路与神经系统疾病	196
第十五章 CREB/CBP 信号通路与神经疾病	198
一、CREB 结合蛋白及 CREB 的结构	198
二、CREB 和 CBP 的信号通路	199
三、CREB 上游信号通路对 cAMP 反应元件结合蛋白的调节	200
四、CREB 与脂代谢的关系	201
五、与转录激活因子 ATF3 的关系	201
六、与学习、记忆及情绪的关系	202
七、与疼痛的关系	203
八、与神经系统疾病的关系	203
第十六章 神经系统干细胞移植	205
一、概述	205
二、神经干细胞移植治疗神经系统疾病的机制	205
三、干细胞移植方法	209
四、骨髓间充质干细胞的自分泌和旁分泌作用	209
五、干细胞的研究进展	212
六、成人神经干细胞	212
七、神经干细胞移植治疗	213

第十七章 突触、神经元与神经疾病	215
一、突触的基本结构	215
二、脑的能量代谢	217
三、神经元的物质转运	217
四、神经元的递质	217
五、神经递质的释放	218
六、神经递质的受体	219
七、膜电位与动作电位	221
八、突触后电位与突触整合	221
九、轴突生长、导向	221
十、突触的形成与分化	222
十一、成年中枢神经细胞不能再生	223
十二、细胞骨架	223
十三、神经髓鞘	224
十四、神经网络的信号处理	224
十五、神经胶质细胞	224
第十八章 谷氨酸递质通路 with 神经疾病	225
一、谷氨酸	225
二、谷氨酸受体	226
三、NMDA 受体的作用	229
四、AMPA 受体的作用	230
五、KA 受体的作用	230
六、代谢型谷氨酸受体	230
七、锌离子对 NMDA 受体等的作用	232
八、PSD-95 与 NMDA 受体	232
九、棕榈酰化与离子型谷氨酸受体的转运、内吞	232
十、星形胶质细胞对神经元的调节作用	232
十一、谷氨酸转运体	232
十二、CDK5	233
十三、谷氨酸受体的生理功能及与神经疾病的关系	233
第十九章 γ-氨基丁酸递质通路 with 神经疾病	235
一、 γ -氨基丁酸的代谢	235
二、 γ -氨基丁酸受体	236
三、GABA _A 受体调节剂	238
四、苯二氮草类	238
五、 γ -氨基丁酸受体与疾病	238
六、 γ -氨基丁酸受体相关药物	239
七、甘氨酸及甘氨酸受体	240
第二十章 多巴胺递质通路 with 神经疾病	242
一、多巴胺的代谢	242
二、多巴胺的受体	243
三、多巴胺转运体	244
四、多巴胺的 D ₁ /D ₅ 受体信号通路	245

五、多巴胺的 D ₂ /D ₃ /D ₄ 受体信号通路	246
六、多巴胺系统的作用	247
七、多巴胺受体相关药物	250
第二十一章 5-羟色胺及组胺递质通路 with 神经疾病	252
一、5-羟色胺	252
二、5-羟色胺受体	254
三、5-羟色胺在中枢神经系统的作用	257
四、5-羟色胺受体相关药物	258
五、5-羟色胺的心血管功能	260
六、5-羟色胺与心血管疾病	261
七、5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂	262
八、组胺	264
第二十二章 乙酰胆碱递质通路 with 神经疾病	266
一、乙酰胆碱的代谢	266
二、烟碱型乙酰胆碱受体	267
三、毒蕈碱型乙酰胆碱受体	268
四、相关药物	271
第二十三章 肾上腺素递质通路 with 神经疾病	274
一、去甲肾上腺素	274
二、去甲肾上腺素受体	276
三、脑内去甲肾上腺素的作用	279
四、脑内去甲肾上腺素与疾病	279
第二十四章 水通路 with 神经疾病	281
一、概述	281
二、水通道蛋白的调节	282
三、水通道蛋白 4 的作用	282
四、水通道蛋白 9 的作用	284
五、其他水通道蛋白	284
六、脑水肿	284
第二十五章 血-脑脊液屏障、脑血管、神经肽	287
一、血-脑脊液屏障	287
二、脑血管	289
三、神经肽	289
四、基因组研究与蛋白质组学研究	291
第二十六章 突触可塑性 with 神经疾病	292
一、概述	292
二、长时程增强的分子机制	294
三、神经胶质细胞	294
四、semaphorins 及 ephrin/Eph	294
五、肌动蛋白相关蛋白	295
六、信号通路 with 学习、记忆	295
第二十七章 缺血性脑卒中的分子机制 with 治疗	296
一、概述	296

二、PI3K/Akt 信号通路与神经元损伤的关系	299
三、p38MAPK 信号通路与神经元损伤的关系	300
四、细胞外信号调节激酶与神经元损伤的关系	300
五、JAK/STAT 信号通路与神经元损伤的关系	301
六、炎症免疫信号通路活化与神经元损伤的关系	301
七、离子通道改变与神经元损伤	303
八、氧化损伤与神经元损伤	305
九、神经元凋亡与神经元损伤	306
十、受体 TrkA 信号通路与神经元损伤	307
十一、Rho/ Rho 激酶信号通路与神经元损伤	308
十二、PDGFR 信号通路与神经元损伤	309
十三、缺血性脑卒中脑损伤的相关分子	309
十四、脑血管痉挛	317
十五、线粒体功能障碍	318
十六、星形胶质细胞	318
十七、防治药物	319
十八、中医治疗原则	344
十九、中医分证论治	344
二十、中医辨病论治	348
二十一、中医其他疗法	350
二十二、脑缺血耐受	352
二十三、短暂性脑缺血发作	353
附录 1 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南	356
附录 2 短暂性脑缺血发作的治疗进展	367
第二十八章 帕金森病的分子机制与治疗	371
一、概述	371
二、帕金森病的影像学研究进展	373
三、氧化应激	374
四、NMDA 受体等离子通道的改变	374
五、兴奋性谷氨酸	375
六、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 的参与	375
七、内质网应激	376
八、炎症反应	376
九、线粒体功能受损	377
十、自噬	377
十一、帕金森病相关的生物分子	378
十二、遗传基因变异	382
十三、信号通路改变	387
十四、治疗策略	388
十五、干细胞治疗	397
十六、中医病因病机及辨治	398
十七、外科手术治疗	403
十八、帕金森病的神经保护与基因治疗	403

十九、调摄护理	403
第二十九章 阿尔茨海默病的分子机制与治疗	405
一、概述	405
二、tau 蛋白	408
三、A β 淀粉样蛋白等的毒性	410
四、早老素	412
五、apoE	413
六、神经甾体	414
七、胆碱能功能下调	414
八、A β 代谢改变	415
九、铜、铁、铅	416
十、Cox-2	416
十一、轴浆运输障碍	417
十二、NMDA 受体	417
十三、胰岛素样生长因子	417
十四、神经营养因子	418
十五、线粒体功能异常	418
十六、离子通道	418
十七、星形胶质细胞	418
十八、脑微血管内皮细胞	419
十九、微小 RNA	419
二十、神经节苷脂	419
二十一、cathepsin-L	419
二十二、自噬	420
二十三、高同型半胱氨酸血症	420
二十四、衰老	421
二十五、脑白质病变	421
二十六、突触囊泡再循环	422
二十七、血屏障损伤	422
二十八、阿尔茨海默病的治疗	422
二十九、阿尔茨海默病的药物使用	437
三十、阿尔茨海默病治疗的研究进展	438
三十一、中医治疗的一般原则	441
三十二、中医分证论治	442
三十三、骨髓干细胞移植	448
附录 2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准	449
第三十章 癫痫的分子机制与治疗	456
一、概述	456
二、相关离子通道改变	461
三、相关分子改变	466
四、信号通路离子通道改变	471
五、点燃效应	473
六、血-脑脊液屏障	473

七、海马结构改变	474
八、星形胶质细胞	474
九、药物相关的癫痫	474
十、癫痫的治疗原则	474
十一、抗癫痫药	481
十二、癫痫的外科治疗	494
十三、迷走神经刺激疗法	499
十四、生酮饮食疗法	501
十五、癫痫持续状态	504
十六、中医治疗癫痫	508
十七、抗癫痫药物的监测	517
十八、伽马刀放射治疗癫痫	517
第三十一章 抑郁症的分子机制与治疗	518
一、发病机制	518
二、治疗抑郁症的药物	520
三、抑郁症大脑海马神经可塑性机制	527
四、脑像图技术在精神医疗诊断领域中的应用	528
五、脑卒中后抑郁的研究进展	530
六、妊娠期抑郁症	531
七、难治性抑郁症的临床特征、发病机制及治疗研究进展	533
八、抑郁症的中医治疗	535
九、中医药对抑郁症单胺类神经递质影响的研究进展	537
第三十二章 精神分裂症的分子机制与治疗	540
一、概述	540
二、相关发病因素	540
三、精神分裂症的治疗	542
四、中医治疗	545
五、miRNA 与双相情感障碍	546
六、精神分裂症与代谢综合征相关研究进展	547
七、神经活性甾体与精神分裂症	550
八、中医五神藏理论及其在精神科的临床应用	551
九、中药治疗精神分裂症进展	553
附录 I 名词英汉对照	556
附录 II 缩略语	562

第一章 钾离子通道与神经疾病

一、概论

神经细胞信号传递主要是化学信号传递如神经递质与激素,还有快速的电信号沿细胞膜传递等。化学信号传递与电信号传递,都参与离子通道的开关、离子在膜内外的转移,再影响细胞内外的离子的水平与细胞膜电位,细胞膜电位等也能调节离子通道的开关。

离子通道的开关很快,但能引发神经细胞几分钟到几小时的生化反应。20 世纪后期,膜片钳技术、X 射线晶体衍射技术、基因芯片技术、蛋白质芯片技术、蛋白质组学技术、转基因技术、离子通道突变技术等应用于神经细胞电生理学研究后,可直接在神经细胞膜对各种离子通道的离子电流进行测定,从而能在神经细胞上研究各种离子通道的作用。

已发现的神经细胞的离子电流有: I_{Na} 、 $I_{Ca-T/L}$ (I_{Ca} 常被细胞质高水平钙离子引发,能促进复极化)、 I_{K1} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} 、 I_{to} 、 I_{KACh} 、 I_{KATP} 、 I_{KP} 、 I_{KCl} 、 I_{K-Na} 、 I_f 、 I_{Cl} 、 I_{Na-Ca} 、 I_{pump} 、 I_J 、 I_{AHP} 、 I_K (常被强的去极化而引发,能促进复极化)、 I_A 、 I_M (对乙酰胆碱敏感,可被去极化而引发)、 $I_{K,leak}$ (促进到达静息膜电位)、 I_h 等。

离子通道(ion channel)是一类跨细胞膜糖蛋白,常由多个亚单位组成水溶性离子通过的孔道。一些离子通道家族成员常有相似的组成、结构(如电压门控钙离子通道家族,常有一段跨膜片段区)、开关功能、对离子的选择性;离子通道开放时,离子流动的方式是被动扩散(从膜的高离子水平侧,穿膜流向低离子水平侧),能沟通细胞膜两侧的离子,允许离子在化学梯度下,以 10^7 个离子/秒的速度通过,使不能随意跨膜转运的亲水性离子,能经离子通道进行跨膜转运。离子通道有离子通过的选择性与门控性,离子通道内有离子选择性通过相关结构与门控结构。

在神经细胞处于静息态时,神经细胞膜的钾离子通道对钾离子的通透性,比钠离子通道对钠离子的通透性大 100 倍,易排出钾离子;而在神经细胞兴奋态时,钠离子通道对钠离子的通透性,比钾离子通道对钾离子的通透性大 15 倍,钠离子易进入神经细胞。钠离子在神经细胞内的水平为 10 mmol/L,在神经细胞外的水平为 130 mmol/L;钾离子在神经细胞内的水平为 150 mmol/L,在神经细胞外的水平为 5 mmol/L;氯离子在神经细胞内的水平为 4 mmol/L,在神经细胞外的水平为 120 mmol/L。研究发现,离子在溶液中的体积半径比在晶体中的大,钠离子的半径为 0.95 埃,钾离子的半径为 1.33 埃。各种离子通道参与各种神经细胞的细胞膜电位变化与兴奋性变化。

通过离子的孔道常由多个亚单位组成;孔道的内部常是极性的部分,能与离子相互作用;孔道的外部常是非极性的部分,能与细胞的膜结构相互作用。离子通道激活、开放后,主要产生细胞生物电现象、形成细胞膜电位的改变、参与动作电位的发生、决定生物电兴奋性的高低、参与信号转导、调节细胞质钙离子水平、调节血管的收缩与舒张、调控神经突触传递与递质释放。接受递质的细胞膜上,常有递质门控离子通道,如乙酰胆碱门控钾离子通道 K_{ACh} 、 γ -氨基丁酸门控氯离子通道、谷氨酸门控 NMDA 受体阳离子通道,可调节腺体分泌与肌肉运动、参与学习与记忆、调节细胞内外环境、维持细胞正常体积与形态等。目前应用膜片钳技术、荧光探针钙图像分析技术、分子克隆技术、基因突变技术等,对神经细胞的离子通道已有较多的认识。离子通道基因突变可引发神经系统的离子通道病。

离子通道可分为门控离子通道与非门控离子通道。非门控离子通道常一直开放着,一般产生细胞的背景膜电流、形成静息膜电位。门控离子通道,能不断从关闭状态(R 状态)经抑制/失活状态(I 状态,使细胞处于不应期)到开放状态(O 状态),再从开放状态经抑制/失活状态到关闭状态。

细胞膜电位的改变,可调节离子通道的活动,各种细胞外物质的水平改变、细胞内信号通路活性的改变,也可调节离子通道的活动;离子通道的活动,又可反馈性调节细胞膜电位、细胞外各种物质的水平、细胞内信号通路的活性水平。

在神经细胞处于静息态时,门控离子通道常被抑制、关闭;门控离子通道可根据控制通道开关的信号刺激的不同,而分为三种:

一是电压门控离子通道(如 K_v 、 Na_v 、 Ca_v 、 CLC),通道开/关主要受细胞膜电位高/低调控,离子通道分子内 α 亚单位跨膜片段区的 S4 域,常为电压感受器。

二是化学(配体)门控离子通道,这种离子通道常有配体结合位点,常为多种阳离子的非选择性通道,配体门控离子通道有:细胞外配体门控离子通道,如神经递质 γ -氨基丁酸受体/甘氨酸受体的阴离子通道、5-HT 受体/乙酰胆碱受体/谷氨酸受体/NMDA 受体/AMPA 受体/KA 受体的阳离子通道;还有细胞内配体门控离子通道,如 K_{ATP} (K_{ir} 6.0)、囊性纤维化跨膜电导调控因子(CFTR)、ROMK(钾离子通道 K_{ir} 1.0)、三磷酸肌醇受体-钙离子通道、兰尼碱受体-钙离子通道、EnaC、ASIC、SK 钾离子通道、BK 钾离子通道、钠-氢交换体、CRAC、P2X 等的离子通道。

三是机械(牵拉)门控离子通道,如 VRAC、KCNK、CLICs、容量调节离子通道等,常有离子选择性通道与非离子选择性通道。离子通道对离子有选择性,钠离子通道对钠离子的选择性一般比非离子通道的高 12 倍,钙离子通道对钙离子的选择性比非离子通道的高 1000 倍。

神经细胞膜等的离子通道中,已发现 α 、 β 、 γ 、 δ 亚单位,一般以 α 亚单位为功能性亚单位,最重要,常以几个 α 亚单位围成离子通过的孔道; β 亚单位等为调节 α 亚单位功能的亚单位。神经细胞的钠离子通道、钾离子通道、钙离子通道的 α 亚单位的分子结构较相似。钾离子通道一般有 4 个 α 亚单位、4 个 β 亚单位;钠离子通道一般有 4 个 α 亚单位及一些 β 亚单位;钙离子通道一般有 α 、 β 、 γ 、 δ 亚单位;但 Cl^- 通道一般有 2 个亚单位。

离子通道功能明显改变可导致折返机制、触发性活动等,能引发心律失常;也可引发神经细胞功能改变。神经细胞膜内外的钾离子水平不同,细胞膜内外的钾离子平衡后的膜电位即是 E_K ;在膜内外的钾离子不平衡时,细胞膜电位为 $E_K = (-58 \text{ mV}) \log_{10} (\text{细胞外钾离子水平} / \text{细胞内钾离子水平})$ 。细胞外钾离子水平/细胞内钾离子水平的比值为 10 时,细胞膜电位为 -58 mV 。研究发现,改变一个神经细胞的膜电位需要的钾离子很少,约为 $8 \times 10^{-17} \text{ mol}$ 的钾离子。

二、钾离子通道

大多数细胞同时表达几种钾离子通道,各有不同的钾离子电导、门控性质、功能、药理特性,有十多类(乃至上百种),广泛分布,作用较复杂,对细胞膜动作电位的形状、时程有较大的影响,能调节细胞的多种功能。神经细胞的存活与正常调节钾离子通道开关、形成细胞膜正常负性电位(内负外正)相关。神经细胞内的阳离子主要是钾离子,钾离子通道是神经细胞基本的离子通道。一些中枢神经细胞膜有被细胞内高水平 ATP 抑制、关闭的 K_{ATP} 通道;细胞产能水平能调节神经细胞的兴奋性。下丘脑腹侧正中核的神经细胞与胰岛 β 细胞相似,对血葡萄糖水平敏感,高血糖能抑制、关闭神经细胞膜 K_{ATP} 通道,使钙离子通道开放,神经细胞去极化(易活化)。

钾离子通过的孔道内,有一定的氨基酸残基的基序(钾离子孔道的外 1/3 是选择性过滤器),故能使钾离子选择性通过(使钾离子选择性通过的能力比使钠离子选择性通过的能力高 1000 倍),产生的钾离子外向电流,是神经细胞动作电位复极的主要离子电流,也参与去极化等。

目前已知的钾离子通道,按表达钾离子通道的基因可分为:电压门控型钾离子通道(K_v 通道、基因突变可引发肢体抖动)、钙离子激活的钾离子通道(K_{Ca} 通道)、内向整流钾离子通道(K_{ir} 通道)、双孔钾离子通道(K_{2P} 通道,弱整流型钾离子通道)等;按活动性质可分为:有可失活型钾离子通道及无失活型钾离子通道。钾离子通道兴奋后的失活机制,有 N 端失活机制(球-链失活机制:N 末端球状结构由内侧堵塞钾离子通过的孔道)、C 端失活机制(C 端的 S5 域、S6 域变化,堵塞钾离子

通过的孔道的外侧 P 孔)。完全抑制细胞膜中钾离子通道后,细胞膜去极化后只引发门控钙离子电流。

电压门控钾离子通道,是由 4 个 α 亚单位和 4 个 β 亚单位及一些辅助分子等组成的大复合体(跨膜糖蛋白)。 α 亚单位结合细胞膜,电压门控钾离子通道的功能主要由 α 亚单位决定,一般有一个 6 跨膜片段区(α 亚单位为 6TM/1P 型),如 KCNA 基因编码的 K_v1 、KCNH1 基因编码的 $K_v10.1$ 、KCNN1 基因编码的 $K_{Ca}2.1$,跨膜片段区都含 S1 域~S6 域,S5 域-P 区(有 39 个氨基酸残基)-S6 域组成钾离子孔道,S4 域是细胞膜电压感受器,受细胞膜电压门控。

内向整流钾离子通道有 4 个 α 亚单位和 4 个 β 亚单位,每个 α 亚单位有 1 个 2 跨膜片段区(2TM/1P 型,如 KCNJ 基因编码的 $K_{ir}1.1$,跨膜片段区含 TM1 域、TM2 域, TM1 域-P 区-TM2 域组成钾离子孔道,不含电压感受器,因此是非电压门控型钾离子通道),如 I_{K1} 的钾离子通道、 I_{KATP} 的钾离子通道、 I_{KACH} 的钾离子通道;有一些钾离子通道的 α 亚单位有 1 个 11 跨膜片段区(α 亚单位为 11TM/1P 型,如 KCNM 基因编码的 $K_{Ca}1.1$,跨膜片段区含 S1 域~S11 域)。

双孔道钾离子通道有 2 个 α 亚单位和 2 个 β 亚单位,每个 α 亚单位有 2 个串联的 2 跨膜片段区(2 个 α 亚单位共含 TM1 域、TM2 域、TM3 域、TM4 域),2 个 α 亚单位的 TM1 域-P 区-TM2 域、TM3-P 区-TM2 域组成钾离子孔道(α 亚单位为 2TM/2P 型,如 KCNK1 基因编码的 K2P1,不含电压感受器,因此是非电压门控型钾离子通道)。

从钾离子通道的特性,可分为激活慢/失活慢型、激活快/失活快型。电压门控型钾离子通道与钠离子通道/钙离子通道,有相似的 α 亚单位,但门控机制不同。围成钾离子孔道的外 1/3 部分,是选择性钾离子过滤器,有结合 4 个钾离子的结合位点(该位点有 T-V-G-Y-G-D 氨基酸残基基序),能选择性使钾离子通过;细胞质内低钾时,选择性过滤器变构失活,能使排出钾离子减慢;选择性过滤器构型活化、开放后,可使钾离子易通过、排出。选择性过滤器结构不同,常决定钾离子通道是细胞膜电压正比依赖型或整流型,多数钾离子通道电流为整流电流,即在钾离子通道完全开放时的钾离子电流大小,与细胞膜电位的关系常稍偏离线性关系。

S4 域是电压感受器,在去极化时的细胞膜电压作用下 S4 域能移动,改变构象,可使钾离子通道活化、开放。钾离子孔道的外侧部分的 TM 域-P 区-TM 域等形成 P 环,能调控通过钾离子。 α 亚单位还有 N 端区/C 端区(常在细胞内),N 端区有 100~300 个氨基酸残基(aa),N 末端的 20 个氨基酸残基,形成带正电荷的球状结构,在阻断钾离子通道时,可参与钾离子通道的 N 型失活(门控的球-链机制)。

钾离子通道 α 亚单位 N 端区的功能包括:一是几个 α 亚单位的 N 末端的内侧能形成钾离子孔道。 K_v 通道的钾离子孔道由 α 亚单位的内侧的 S5 域-P 区-S6 域形成 P 环; K_{ir} 通道的钾离子孔道由 α 亚单位的内侧的 TM1 域-P 区-TM2 域形成 P 环;K2P1 通道的钾离子孔道由 α 亚单位的内侧的 TM1 域-P 区-TM2 域及 TM3 域-P 区-TM4 域形成两个 P 环。二是钾离子通道开放一定时间后,N 末端的球状结构能由内侧堵塞钾离子通过的孔道。

钾离子通道 C 端区有 400 个氨基酸残基(aa),其中有蛋白激酶 C 的作用位点,蛋白激酶 C 能促进钾离子通道的 C 端区磷酸化,能使钾离子通道 P 环关闭。 α 亚单位的 mRNA 有剪切可变性,能使钾离子通道产生多样性。研究发现,钾离子孔道包括:一是孔道内口、孔道外口,孔道外口形成 P 环。二是孔道腔,外 1/3 是钾离子选择性过滤器,钾离子选择性过滤器有钾离子结合的氨基酸残基基序,能使钾离子与水一起通过。

研究还发现,由 α 亚单位形成的选择性过滤器的不同,引发的钾离子通道的电流可分为:一是电压门控型钾离子通道电流,如延迟整流钾离子通道电流(I_{Ks})、瞬时外向整流钾离子通道电流(I_{to})、超速整流钾离子通道电流(I_{Kur})、内向整流钾离子通道电流(I_{Kir})等;二是钙离子激活的钾离子通道电流,如 I_{KCa} 等;三是双孔钾离子通道背景电流,如 I_{K2P} 等。

钾离子通道的 β 亚单位能调节 α 亚单位功能、稳定钾离子通道,分为两类,一类无跨膜域,在细