

K⁺和Ca²⁺通透性离子通道调控血管干细胞作用的研究进展

马颖, 李鹏云

西南医科大学心血管医学研究所, 医学电生理教育部重点实验室, 四川省医学电生理重点实验室, 四川省心血管疾病防治协同创新中心, 四川泸州 646000

摘要: 干细胞具有自我更新和多向分化潜能, 参与维持机体稳态、组织修复和再生过程。近年来研究发现血管上存在多种不同类型的血管干细胞, 被特定条件激活可分化为内皮细胞和平滑肌细胞, 参与血管损伤后修复和结构功能重塑。离子通道是生物电信号产生的基础, 是细胞与周围环境进行物质交换和信息交流的门户, 在维持细胞正常形态和功能调控中发挥重要作用。但目前对血管干细胞离子通道的研究相对较少。K⁺和Ca²⁺是细胞内的重要信号分子, 通透K⁺和Ca²⁺的离子通道协调调控生理和病理状态下血管的舒缩活性和功能重构。最新研究表明, 这些离子通道参与调控干细胞的增殖、迁移和分化, 预示其在血管干细胞的生物学活性调控中具有潜在作用。本文将对血管上主要分布的可通透K⁺和Ca²⁺的离子通道在干细胞中作用的研究进展进行综述, 揭示这些离子通道对干细胞生物学活性调控的作用机制, 进一步探讨在血管干细胞的增殖、迁移和分化过程中这些离子通道的结构重塑和电重塑机制, 为心血管疾病的防治和靶向性药物的研发提供参考。

关键词: 血管干细胞; 钙; 钾; 离子通道; 血管重塑

中图分类号: R363.1

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)03-0267-08

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.03.011

引用本文: 马颖, 李鹏云. K⁺和Ca²⁺通透性离子通道调控血管干细胞作用的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (3): 267-273, 280.

Research advances in K⁺ and Ca²⁺ permeable ion channels in regulation of vascular resident stem cells

MA Ying, LI Pengyun

The Key Laboratory of Medical Electrophysiology, Ministry of Education, Medical Electrophysiological Key Lab of Sichuan Province, Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease of Sichuan Province, Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Corresponding author: LI Pengyun. Email: lpyn@swmu.edu.cn

Abstract: Stem cells have the potential of self-renewal and multidirectional differentiation and are involved in homeostasis and tissue repair. Recently, numerous studies have consistently demonstrated that a variety of stem/progenitor cells are resident in vascular wall, which can differentiate into endothelial cells and smooth muscle cells once being activated, and participate in structural and functional remodeling after vascular injury. Ion channels are the basis for the generation of bioelectrical signals and contribute to the substance information exchange between cells and the surrounding environment, and they play important roles in the proliferation, migration, and differentiation of various cells. However, there are relatively few studies on ion channels of vascular resident stem cells. It is well known that K⁺ and Ca²⁺ are important signaling molecules, and the K⁺ and Ca²⁺ permeable ion channels synergistically contribute to maintaining normal cell function. Recent studies suggest that these ion channels participate in the regulation of proliferation, migration, and differentiation of stem cells, indicating their potential function in vascular resident stem cells. This review summarizes the recent progress in the mainly distributed K⁺ and Ca²⁺ permeable ion channels in blood vessels, and the potential role of these ion channels in the regulation of the biological activities of vascular stem cells, to pave the way for further exploring the structural and electrophysiological remodeling mechanism, as well as the prevention and treatment of cardiovascular diseases and the development of ion channel-targeted drugs.

Keywords: vascular stem cell; calcium; potassium; ion channel; vascular remodeling

Cited as: Ma Y, Li PY. Research advances in K⁺ and Ca²⁺ permeable ion channels in regulation of vascular resident stem cells [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (3): 267-273, 280.

收稿日期: 2022-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82070502); 四川省科技创新苗子工程项目 (2022067)

作者简介: 马颖, 女, 在读硕士。研究方向: 血管损伤修复和重构。Email: 1548172555@qq.com

通信作者: 李鹏云, 博士, 研究员。Email: lpyn@swmu.edu.cn

传统观点认为成体血管内的细胞是终末分化的, 近年来研究发现血管上存在多种类型的干细胞, 包括内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)、平滑肌祖细胞 (smooth muscle progenitor

cells, SMPCs)、髓系祖细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和周细胞等^[1-4]。这些干细胞具有自我更新和多向分化潜能,在受损组织和器官的修复过程中发挥重要作用,在组织工程和再生医学领域有广阔的应用前景。正常生理条件下,干细胞参与调控和维持血管内稳态,当血管受到损伤时,相关损伤信号可动员干细胞到机体受损区域并分化为成熟的血管细胞,参与调控血管的发育、修复和重塑等过程^[5-6]。血管壁为血管干细胞提供了微环境,具有调节血管干细胞的发育及其与周围细胞和细胞外基质之间信号传递的能力。

血管干细胞的生物学特性受很多因素影响。近年来,离子通道对干细胞生物学行为的调控引起了人们的广泛关注。离子通道是细胞膜上具有特殊亲水性的一类疏水膜蛋白,可选择性通透不同离子,是血管、神经、肌肉等细胞电生理活动的物质基础。离子通道的正常结构和功能是维持细胞生物活性的基础,其结构异常和功能障碍与许多疾病的发生发展密切相关^[7]。血管上的离子通道,如钾通道、钙通道和瞬时受体电位通道等,几乎在所有的血管细胞中都有表达^[8-9]。多个离子通道协同维持正常血管功能,血管细胞离子通道功能紊乱是心血管疾病发生发展的重要机制之一^[10-11]。目前已经证实,不同类型的干细胞中都存在着多种离子通道^[12]。离子通道的表达和生理特性随干细胞的增殖、迁移和分化等过程发生改变,细胞内外机械信号、生物化学刺激等可激活或抑制细胞膜上的离子通道电流,引起细胞膜电位改变进而影响干细胞的生物学活性^[13]。目前关于血管干细胞离子通道的研究相对较少,离子通道产生的生物电信号在血管干细胞增殖、分化和迁移过程中的作用机制有待进一步深入研究。细胞内 K^+ 和 Ca^{2+} 之间的动态平衡对血管功能的调控至关重要。介导 K^+ 外流和 Ca^{2+} 内流的离子通道在血管的功能调控中发挥重要的作用。本文将对血管上主要分布的可通透 K^+ 和 Ca^{2+} 的离子通道在调控血管干细胞生物活性中作用的研究进展进行综述,旨在为进一步揭示生理和病理状态下离子通道的电活动对血管干细胞生物学活性的调控机制,为临床心血管疾病的靶向防治提供新的思路。

1 钾通道

关于干细胞钾通道的研究主要集中于钙激活钾通道(Ca^{2+} activated- K^+ channels, K_{Ca})和内向整流钾通道(inward rectifier K^+ channels, Kir)等。钾

通道由胞内配体(如 Ca^{2+} 或ATP)调控,是沟通质膜生理特性和胞内代谢活动之间的桥梁。近年来,有研究认为 K^+ 可能与多功能信号调控有关。 K^+ 作为细胞内的主要离子,钾通道的功能状态可作为评估干细胞生物学活性的一种指标^[14]。见图1。

1.1 钙激活钾通道 K_{Ca} 通道作为钾通道家族中的重要成员,主要参与维持细胞内钙稳态、负反馈调节细胞膜电位、平滑肌收缩等,在血管结构重构与功能调控研究方面具有重要意义。 K_{Ca} 通道依其单通道电导大小,分为大电导钙激活钾通道(big conductance K_{Ca} , BK_{Ca})、中电导钙激活钾通道(intermediate conductance K_{Ca} , IK_{Ca})和小电导钙激活钾通道(small conductance K_{Ca} , SK_{Ca})。

(1) BK_{Ca} 通道: BK_{Ca} 通道广泛分布于各种组织的细胞膜,甚至线粒体内膜。在可兴奋细胞中主要通过调节细胞膜电位和细胞内钙信号,影响血管舒缩和神经兴奋性^[15]。近年来, BK_{Ca} 在干细胞功能调控中的作用日益受到关注。Echeverry等^[16]报道5%的血小板裂解液(platelet lysate, PL)可通过激活 BK_{Ca} 通道促进大鼠MSCs的迁移。另外,在MSCs细胞周期的 G_2/M 期,细胞膜上 BK_{Ca} 通道的表达显著减少,提示 BK_{Ca} 通道的表达具有一定的周期依赖性,靶向 BK_{Ca} 通道对子宫内源性MSCs的增殖具有促进作用^[17]。Ayad等^[18]首次发现 BK_{Ca} 通道存在于W8B2阳性的成体心脏干细胞群, BK_{Ca} 通道阻滞剂Paxilline可使细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期,抑制细胞的增殖。以上研究提示 BK_{Ca} 通道激活在促进血管干细胞的迁移和增殖过程中发挥重要作用,在不同类别干细胞功能调控中的具体机制还需要进一步研究。

(2) IK_{Ca} 通道: IK_{Ca} 通道(又称 $K_{Ca3.1}$, IK)由KCNN4基因编码,通道的激活具有钙离子敏感度而不依赖电压,在血管组织中广泛表达,参与血管舒缩、炎性增生和组织纤维化等过程^[19]。有研究表明,成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子可诱导 IK_{Ca} 表达上调,促进内皮细胞(endothelial cells, ECs)增殖和血管生成^[20]。此外, Vigneault等^[21]报道骨髓MSCs从 G_1 期增殖到S期, $K_{Ca3.1}$ 通道的表达显著增加,采用RNA干扰 $K_{Ca3.1}$ 通道的表达则可抑制细胞的增殖。在小鼠MSCs中, $K_{Ca3.1}$ 通道、Kir通道以及容量调控的氯通道CLCN3的激活共同促进细胞周期蛋白Cyclin D1和Cyclin E的表达^[22]。以上研究结果提示 IK_{Ca} 通道激活可促进干细胞周期蛋白的表达,靶向调控 IK_{Ca} 通道影响血管干细胞的增殖。

(3) SK_{Ca} 通道: SK_{Ca} 通道同样对膜电位变化不敏感, 仅由细胞内 Ca²⁺激活^[23]。SK_{Ca}(SK) 通道家族由 3 个成员组成, 即 SK1(K_{Ca}2.1, KCNN1)、SK2(K_{Ca}2.2, KCNN2) 和 SK3(K_{Ca}2.3, KCNN3)。SK1~SK3 在神经组织中表达丰富, 参与调控神经细胞膜电位以及后除极等, 进而影响动作电位的频率和时程。SK3 通道主要表达在未分化的神经干细胞中, SK3 通道的激活可促进神经干细胞丝状伪足出芽和蛋白的转运, 进而促进细胞的增殖和迁移^[24]。有研究表明, 特异性敲除内皮细胞 SK_{Ca} 可引起小鼠血管舒张反应下降, 血压升高, 提示 ECs 中 SK_{Ca} 通道有望成为高血压防治的新靶点^[25]。此外, SK_{Ca} 通道激动剂 1-乙基-2-苯并咪唑啉酮可促进胚胎干细胞向心肌细胞的分化, 诱导 Ras-MEK-ERK 信号级联反应的激活, 进而引起心脏起搏细胞增多^[26]。而 SK_{Ca} 通道的表达和功能改变是否参与血管干细胞生物学活性的调控则需要进一步的研究。

1.2 Kir 通道 Kir 通道在多种组织中广泛分布。目前发现 Kir 通道超家族有 7 个亚家族 (Kir1.x ~ Kir7.x), 尽管 Kir 通道亚家族在功能上存在差异, 但其都具有内向整流特性, 因而在保持血钾平衡、维持细胞静息电位等方面发挥重要作用^[27-28]。此外, 一些 Kir 通道亚型, 如 G 蛋白激活的内向整流 K⁺通道 (Kir3.x) 和 ATP 敏感 K⁺通道 (Kir6.x) 是由细胞外配体和细胞内 ATP 触发的, 可调节多种细胞活动和信号级联反应^[29]。

近来研究发现, EPCs 中存在 Kir2.1 通道, 将 Kir2.1 基因敲除的 EPCs 移植到大鼠损伤股动脉段可促进损伤动脉的再内皮化, 并抑制新生内膜的形成。用 ML133 抑制 Kir2.1 或 Kir2.1 基因敲除可促进大鼠骨髓来源 EPCs 的迁移和黏附以及向 ECs 的分化, 增加 EPCs 中 NO 的产生并促进 ECs 成管^[30]。此外, 阻断 Kir2.1 或敲除 Kir2.1 会导致 EPCs 适度去极化, 细胞内 Ca²⁺和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度增加, 增强 EPCs 功能和血管新生, 最终促进动脉粥样硬化损伤血管的修复^[30]。另有文献报道, Kir 基因敲除可显著抑制 SMCs 的增殖和迁移^[31]。以上研究表明, 内向整流钾通道 Kir2.1 通过促进干细胞的增殖、迁移和分化来调控血管的结构和功能。因此, 靶向调控干细胞 Kir2.1 通道有助于促进疾病状态下损伤血管的修复。

2 钙通道

Ca²⁺是细胞内重要的第二信使, 参与调控细

胞的收缩、分泌、代谢、基因表达和细胞凋亡等过程。细胞内 Ca²⁺浓度的增加主要有两个来源, 即内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 或肌浆网 (sarcoplasmic reticulum, SR) 钙库 Ca²⁺释放和胞外 Ca²⁺内流^[32]。Ca²⁺内流通过质膜 Ca²⁺通道 (L 型钙通道、T 型钙通道、瞬时受体电位通道和 CRAC 通道等) 调控细胞的增殖、迁移、分化和细胞黏附等过程。这些钙通道不仅是 Ca²⁺信号的主要贡献者, 也是 Ca²⁺信号调控的重要靶点^[33]。见图 1。

2.1 CRAC 通道 细胞内肌浆网钙库 Ca²⁺释放激活的 Ca²⁺内流 (Ca²⁺ release-activated Ca²⁺, CRAC) 通道调控细胞内的 Ca²⁺震荡, 与生理和病理状态下细胞的增殖、迁移、分化、凋亡等生物学活性息息相关^[34]。CRAC 通道具有极低的电导 (在 fS 范围内, 大多数 Ca²⁺通道的电导在 pS 级) 和极高的 Ca²⁺选择性 ($P_{Ca}/P_{Na} > 1000$)^[35]。CRAC 通道主要由 STIM(STIM1 和 STIM2) 和 ORAI(ORAI1、ORAI2 和 ORAI3) 组成^[36-37], CRAC 通道开放激活多个下游信号通路, 调控细胞因子的产生、基因表达以及细胞的增殖、分化、凋亡。有研究表明, ORAI1 介导的 CRAC 通道对血管损伤后新生内膜的形成至关重要。在血管损伤时 VSMCs 中 ORAI1 表达上调, CRAC 通道介导的胞外 Ca²⁺内流增加激活下游的 NFAT 信号通路, 促进 VSMCs 增殖和大鼠颈动脉球囊损伤后新生内膜形成^[38]。高脂饮食 16 周后, ApoE^{-/-}小鼠血管 EPCs 中 STIM1 和 ORAI1 表达下调, 自发的或 VEGF 诱导的钙库操纵的钙内流 (store operated calcium entry, SOCE) 减少, EPCs 的增殖和迁移受到抑制, 进而导致动脉粥样硬化斑块显著增加^[39]。此外, 经 CRAC 通道的外 Ca²⁺内流可激活 NF-κB 转位入核, 激活下游信号通路调控 MSCs 的活性, 而 CRAC 通道抑制剂 (SKF96365) 则可抑制 NF-κB 的核转位, 进而干扰 MSCs 的增殖^[40]。以上研究提示 CRAC 通道介导的钙信号在细胞周期调控中具有重要意义, 靶向调控血管干细胞 CRAC 通道将为再生医学研究提供新思路。

2.2 L-型钙通道 L-型钙通道 (L-type voltage-gated calcium channels, L-VGCCs) 广泛分布于不同的组织和细胞中, 在维持细胞内钙稳态中起重要作用。L-VGCCs 主要由构成孔道的 α1 亚单位、辅助亚单位 α2/δ、β 亚单位和 γ 亚单位构成。根据 α1 亚单位, L-VGCCs 可分为 Ca_v1.1 ~ Ca_v1.4 四个亚型, 具有独特的药理学和生物物理学特性^[41]。L-VGCCs 可被 BayK8644 和 FPL64176 激活, 被尼

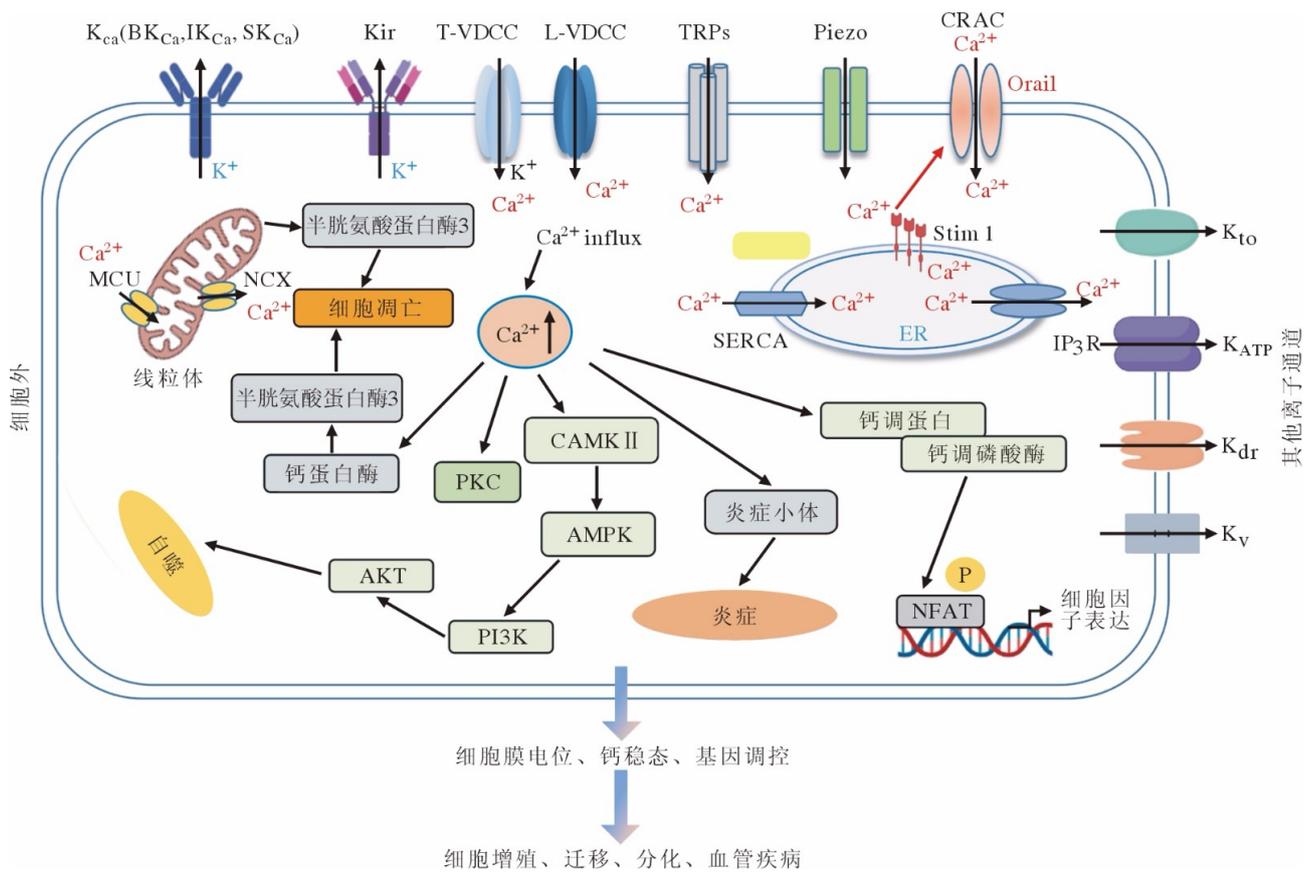


图 1 血管上主要分布的钾通道和钙通道参与调控细胞的增殖、迁移和分化

伐地平 (nifedipine) 和尼莫地平 (nimodipine) 阻断。

以往研究证实 L-VGCCs 主要参与兴奋性细胞的信号调控, 如兴奋收缩耦联、神经递质分泌、基因转录等。近年来越来越多的研究表明, 其在非兴奋细胞如 MSCs 的增殖和分化过程中也发挥重要作用^[42-43]。然而, 采用 L-VGCCs 抑制剂可促进小鼠 MSCs 分化成成骨细胞, 但却抑制大鼠 MSCs 的分化。研究结果的差异可能与尼伐地平的非特异性阻断有关, 另外不同种属组织来源的细胞 L-VGCCs 亚型的表达差异也是原因之一^[42]。人脂肪衍生的间充质干细胞 (human adipose-derived mesenchymal stem cells, hASCs) 具有分化成为多种细胞类型的能力。在 TGF-β1 诱导分化的 hASCs 中, 血管 SMCs 中表达的 L-VGCCs(Ca_v1.2) 随着 Ca_vβ1 和 Ca_vβ3 亚型的增加而显著增加。此外, L-VGCCs 激活可促进骨髓 MSCs 增殖和向成骨细胞分化^[44], 极低频率的电磁场可促进 L-VGCCs 介导的钙内流, 激活 FAK/Rho GTPase 信号通路进而促进 MSCs 骨架重排和细胞迁移^[44]。以上研究表明, 进一步明确 L-VGCCs 对不同组织来源干细胞增殖、迁移和分化的影响, 将为组织工程学中以 L-VGCCs 通道为靶点的研究带来新的应用方向。

2.3 T-型钙通道 T-型钙通道 (T-type voltage-gated calcium channels, T-VGCCs) 是一类激活电位较低、失活速度快、电导相对较小的电压依赖性钙通道^[45]。T-VGCCs 家族包括 Ca_v3.1、Ca_v3.2 和 Ca_v3.3 三种亚型^[46]。T-VGCCs 在血管 ECs 中表达, 血管紧张素 II 可通过调控 T-VGCCs 介导的钙内流进而促进人脐静脉内皮细胞的迁移, 这对于血管生成至关重要^[46]。有研究发现 Ca_v3.1 是新生内膜形成过程中 VSMCs 增殖所必需的, 阻断 Ca_v3.1 有助于预防血管再狭窄, 选择性 T-VGCCs 阻滞剂能够抑制野生型小鼠新生内膜的形成^[47]。此外, 目前关于 T-VGCCs 对干细胞生物活性的研究主要集中在神经干细胞方面^[48-49], 对 T-VGCCs 调控血管干细胞的作用和机制的研究相对较少。有限的研究表明阻断 Ca_v3.2 可抑制 MSCs 胞内钙增加和细胞迁移。高迁移率族蛋白 1 可通过 PKA/β-catenin/γ-cystathionase 途径促进 T-VGCCs 介导的钙内流, 从而促使 MSCs 迁移和归巢至损伤部位参与调控新生内膜的形成^[50]。由于 T-VGCCs 在血管等多种组织中广泛表达, 以及对生理和病理状态下血管功能调控的重要作用^[51-52], 研究 T-VGCCs 在血管干细胞功能调控中的作用和机制具

有重要意义。

3 瞬时受体电位通道

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道是在血管中广泛表达的非选择性阳离子通道, 体内外化学和物理刺激可激活血管内皮和平滑肌细胞的 TRP 通道引起胞内 Ca^{2+} 增加^[53]。根据功能和遗传相似性, TRP 通道可分为 TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPML 和 TRPP^[53-54]。TRP 通道具有较高的 Ca^{2+} 选择性。G 蛋白耦联受体和受体酪氨酸激酶途径介导的信号可激活 TRP 通道, 引起细胞膜去极化和胞内钙浓度增加, 进而调控生理和病理状态下细胞的功能^[55]。TRPC 和 TRPV 亚型功能和 (或) 表达的失调参与调控血管平滑肌细胞从收缩表型转换为合成表型, 在肺动脉高压、动脉粥样硬化和血管再狭窄等疾病的发生发展中发挥重要作用^[56]。目前关于血管干细胞 TRP 通道的研究以 TRPC 通道为主, 主要集中于 TRPC1 和 TRPC3。

3.1 瞬时受体电位通道 1 瞬时受体电位通道 1 (TRPC1) 在 EPCs 的功能调控中起重要作用。有研究表明, 敲除 TRPC1 可通过下调 Calmodulin/eNOS 信号通路抑制 EPCs 的增殖、迁移和成管, 从而抑制小鼠体内的血管生成^[57]。TRPC1 基因敲除显著抑制 EPCs 外钙内流, 导致细胞周期阻滞在 G_1 期^[58]。新近研究发现, TRPC1/ORAI1/ORAI3/STIM1 介导的 Ca^{2+} 内流可促进老年 MSCs 的增殖以及发育为年轻的干细胞谱系, 提示在再生医学的研究中具有重要意义^[59]。以上这些研究结果提示干细胞 TRPC1 有望成为促进血管损伤后修复的新治疗靶点。

3.2 瞬时受体电位通道 3 目前研究表明瞬时受体电位通道 3 (TRPC3) 对神经发育和神经网络的形成至关重要。Hao 等^[60] 研究表明, 特异性敲除 TRPC3 可显著抑制小鼠胚胎干细胞向神经细胞的分化。最近有研究发现, 鸢尾素可通过与 TRPC3 结合促进脂肪来源 MSCs 分化为米色脂肪细胞, 米色脂肪也具有产热功能, 这为肥胖等代谢病的防治提供了新的靶点^[61]。此外, 敲低 MSCs 中 TRPC3 可显著降低 NF- κ B 的活化, 并抑制 MSCs 分化来的 CAF 细胞 (MT-CAFs) 的生长、迁移和侵袭, 提示激活 TRPC3/NF- κ B 轴可促进 MSCs 的分化, 加速结肠癌的进展^[62]。以上研究提示 TRPC3 在干细胞功能调控中起着重要作用, 但其是否参与调控血管干细胞的功能活性进而影响血管的功能还需要进一步研究。

4 机械敏感的离子通道

机械门控 Piezo 通道是进化保守的大分子跨膜蛋白, 是机械敏感度阳离子通道家族中的一员, 包括 Piezo1 和 Piezo2 两个亚型^[63-64]。相对于其他机械敏感通道, Piezo 具有离子非选择性, 并且在各种机械敏感细胞中广泛表达。细胞微环境的机械刺激可激活 Piezo 蛋白介导胞外 Ca^{2+} 内流, 将机械信号转化为生物化学信号, 调控细胞的增殖和分化^[65]。由于血管壁无时无刻不接受着血流剪切力刺激, 因此机械信号可能通过激活 Piezo 通道调控干细胞的增殖、迁移和分化等过程, 进而影响血管细胞的骨架重排和血管发育^[66-67]。应激诱导的 Piezo 通道的开放也会激活分解素和金属蛋白酶结构域蛋白 10 (ADAM10) 释放酶, 并激活 Notch1 信号通路进而促进祖/干细胞的分化和增殖^[68-69]。依赖于 ADAM10 的 Notch 信号对早期血管的发育和新生至关重要, Notch1 和 Notch4 已被证明可以调控小鼠血管床的发育, Notch 信号失活会抑制小鼠血管的生成^[70]。以上研究均揭示 Piezo 通道在干细胞的分化和发育中具有重要调控作用。

5 干细胞离子通道与血管疾病

研究表明, 离子通道与心血管系统的生理功能和病理生理改变密切相关。动物模型和疾病相关实验研究都表明离子通道在动脉粥样硬化、高血压、血管再狭窄等血管损伤后重塑中具有重要的调控作用^[71]。通道功能、通道数量、通道电导和 (或) 开放概率的变化, 以及通道亚单位或通道复合体之间时空效应的变化, 都参与调控血管疾病的发生发展。有研究发现高血压患者与正常血压者肠系膜动脉平滑肌细胞中 BK_{Ca} 通道的差异, 首次证实 VSMCs 中 BK_{Ca} 通道的活性在高血压期间降低, 并与通道 $\beta 1$ 亚基基因和蛋白表达下调有关^[15]。此外, 过表达 TRPC3 通道可增强 VEGF 触发的 EPCs 外钙内流, 促进细胞增殖和成管^[72]。Miao 等^[58] 报道, SOCE 降低可引起 EPCs 功能障碍, 阻碍动脉粥样硬化过程中损伤内皮细胞的修复。总之, 关于血管疾病中干细胞离子通道的研究还比较有限, 研究血管细胞间的离子通道信号网络以及离子通道在血管干细胞中的作用将为临床上相关疾病的防治提供新的思路。

6 结语

近年来, 血管干细胞的研究取得了重大进展, 尤其是在血管修复和重构中对干细胞的激活、归巢和分化机制的研究。离子通道被认为是生物电信号产生的基础, 影响各种干细胞的增

殖、迁移和分化等生物学功能。然而目前血管干细胞中各种离子通道的作用和机制研究相对不足。虽然在不同类型的干细胞中发现了多种离子通道,但离子通道的异质性表达是否与不同的细胞亚群和(或)细胞周期的不同阶段有关尚不清楚。不同离子通道之间的相互调控机制、上下游信号通路等尚需要进一步的探讨。因此,血管干细胞离子通道的研究将为心血管疾病的防治提供新思路,为再生医学拓展新的研究领域。

目前,以干细胞离子通道为调控靶点的心血管疾病的治疗尚无临床报道。干细胞对血管功能的调控还有很多未解之谜需要进一步深入研究。首先,需要明确血管干细胞的异质性,干细胞亚群在生理和病理状态下的表征和功能特性,以及干细胞的发育和分化在转录组或蛋白质组水平的变化与心血管疾病之间的关系。其次,疾病状态下血管干细胞离子通道的异常表达和功能障碍对体内干细胞生物学活性的影响,以及与血管功能障碍或损伤后修复之间的相关性及其调控机制等也是悬而未决的问题。

致谢 感谢国家自然科学基金委的资助(82070502)和四川省科技创新苗子工程项目的资助(2022067);感谢杨艳研究员对文章撰写的指导和建议。

作者贡献 马颖:撰写文章初稿,查阅文献和做图;李鹏云:科研项目申请、文章撰写的指导、修改以及投稿和校对。

利益冲突 不存在任何利益冲突。

参考文献

- Lyle AN, Raaz U. Killing me unsoftly: causes and mechanisms of arterial stiffness [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (2): e1-e11.
- Frismantiene A, Philippova M, Erne P, et al. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity [J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 48-64.
- Chahla J, Papalamprou A, Chan V, et al. Assessing the resident progenitor cell population and the vascularity of the adult human Meniscus [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37 (1): 252-265.
- Dight J, Zhao JL, Styke C, et al. Resident vascular endothelial progenitor definition and function: the age of reckoning [J]. *Angiogenesis*, 2022, 25 (1): 15-33.
- Cho J, Kim TH, Seok J, et al. Vascular remodeling by placenta-derived mesenchymal stem cells restores ovarian function in ovariectomized rat model via the VEGF pathway [J]. *Lab Invest*, 2021, 101 (3): 304-317.
- 王国位, 龚鸿伟, 周桑, 等. 新生SD大鼠心脏损伤后修复与miR-223-3p表达的关系 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (2): 166-171.
- Coates L. Ion permeation in potassium ion channels [J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2020, 76 (Pt 4): 326-331.
- Cho HJ, Lee JG, Kim JH, et al. Vascular defects of DYRK1A knockouts are ameliorated by modulating calcium signaling in zebrafish [J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12 (5): dmm037044.
- Dai LF, Zhu L, Ma SY, et al. Berberine alleviates NLRP3 inflammasome induced endothelial junction dysfunction through Ca²⁺ signalling in inflammatory vascular injury [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154131.
- Cheng J, Wen J, Wang N, et al. Ion channels and vascular diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (5): e146-e156.
- Schinzari F, Tesaro M, Cardillo C. Vascular hyperpolarization in human physiology and cardiovascular risk conditions and disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219 (1): 124-137.
- Zhang M, Che C, Cheng J, et al. Ion channels in stem cells and their roles in stem cell biology and vascular diseases [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 166: 63-73.
- Abbott GW. KCNQs: ligand- and voltage-gated potassium channels [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 583.
- Dong XJ, Wei LS, Guo XH, et al. Dlg1 maintains dendritic cell function by securing voltage-gated k⁺ channel integrity [J]. *J Immunol*, 2019, 202 (11): 3187-3197.
- Bai B, Lu NJ, Zhang W, et al. Inhibitory effects of genistein on vascular smooth muscle cell proliferation induced by ox-LDL: role of BKCa channels [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/8895449>.
- Echeverry S, Grismaldo A, Sánchez C, et al. Activation of BK channel contributes to PL-induced mesenchymal stem cell migration [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 210.
- Chubinskiy-Nadezhdin VI, Sudarikova AV, Shilina MA, et al. Cell cycle-dependent expression of Bk channels in human mesenchymal endometrial stem cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 4595.
- Ayad O, Magaud C, Sebille S, et al. Functional BKCa channel in human resident cardiac stem cells expressing W8B2 [J]. *FEBS J*, 2018, 285 (3): 518-530.
- Jia XL, Yang QM, Gao C, et al. Stimulation of vascular smooth muscle cell proliferation by stiff matrix via the IKCa channel-dependent Ca²⁺ signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (10): 6897-6906.
- Ye X, Beckett T, Bagher P, et al. VEGF-A inhibits agonist-mediated Ca²⁺ responses and activation of IKCa channels in mouse resistance artery endothelial cells [J]. *J Physiol*, 2018, 596 (16): 3553-3566.
- Vigneault P, Naud P, Qi XY, et al. Calcium-dependent potassium channels control proliferation of cardiac progenitor cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Physiol*, 2018, 596 (12): 2359-2379.
- Tarasov MV, Bystrova MF, Kotova PD, et al. Calcium-gated K⁺ channels of the KCa1.1- and KCa3.1-type couple intracellular Ca²⁺ signals to membrane hyperpolarization in mesenchymal stromal cells from the human adipose tissue [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469 (2): 349-362.
- Li FF, Xie Y, He MZ, et al. IKCa and SKCa might participate in preeclampsia through regulating placental angiogenesis [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 21: 90-95.
- Stowe DF, Yang MY, Heisner JS, et al. Endogenous and agonist-induced opening of mitochondrial big versus small Ca²⁺-sensitive k⁺ channels on cardiac cell and mitochondrial protection [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70 (5): 314-328.
- Jackson WF. Calcium-dependent ion channels and the regulation of arteriolar myogenic tone [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 770450.
- Jara-Avaca M, Kempf H, Rückert M, et al. EBIO does not induce cardiomyogenesis in human pluripotent stem cells but

- modulates cardiac subtype enrichment by lineage-selective survival [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8 (2): 305-317.
- 27 Wu LD, Wang QY, Gu JZ, et al. Modulation of actin filament dynamics by inward rectifying of potassium channel Kir2.1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): E7479.
- 28 卢思彤, 王京, 孙天祚, 等. IL-6促进大鼠星形胶质细胞活化并下调内向整流钾离子通道4.1 (Kir4.1) 的表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38 (4): 316-320.
- 29 Chen IS, Eldstrom J, Fedida D, et al. A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G-protein-gated inwardly rectifying K⁺ channel [J]. *J Physiol*, 2022, 600 (3): 603-622.
- 30 Zhang XY, Cui XD, Li X, et al. Inhibition of Kir2.1 channel-induced depolarization promotes cell biological activity and differentiation by modulating autophagy in late endothelial progenitor cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 57-66.
- 31 Kowalewska PM, Fletcher J, Jackson WF, et al. Genetic ablation of smooth muscle KIR2.1 is inconsequential to the function of mouse cerebral arteries [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (9): 1693-1706.
- 32 Kawata K, Baba A, Shiota M, et al. ER membrane protein complex 1 interacts with STIM1 and regulates store-operated Ca²⁺ entry [J]. *J Biochem*, 2021, 170 (4): 483-488.
- 33 Marchetti C, Gavazzo P, Burlando B. Epigallocatechin-3-gallate mobilizes intracellular Ca²⁺ in prostate cancer cells through combined Ca²⁺ entry and Ca²⁺-induced Ca²⁺ release [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118232.
- 34 Maltan L, Andova AM, Derler I. The role of lipids in CRAC channel function [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (3): 352.
- 35 Emrich SM, Yoast RE, Trebak M. Physiological functions of CRAC channels [J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 355-379.
- 36 Niu LL, Wu FY, Li KL, et al. STIM1 interacts with termini of Orai channels in a sequential manner [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133 (8): jcs239491.
- 37 王腊梅, 胡清华, 钟华, 等. STIM1/ORAI1复合体参与调节人脐静脉内皮细胞SOC和ROC介导的钙内流和NO生成 [J]. *石河子大学学报 (自然科学版)*, 2017, 35 (3): 354-362.
- 38 Johnson M, Trebak M. Orai channels in cellular remodeling of cardiorespiratory disease [J]. *Cell Calcium*, 2019, 79: 1-10.
- 39 Zheng HF, Drumm BT, Earley S, et al. SOCE mediated by STIM and Orai is essential for pacemaker activity in the interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract [J]. *Sci Signal*, 2018, 11 (534): eaaq0918.
- 40 Ahamad N, Sun YY, Nascimento da Conceicao V, et al. Differential activation of Ca²⁺ influx channels modulate stem cell potency, their proliferation/viability and tissue regeneration [J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6 (1): 67.
- 41 Xu L, Sun LL, Xie LX, et al. Advances in L-type calcium channel structures, functions and molecular modeling [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (3): 514-524.
- 42 Tan YZ, Fei DD, He XN, et al. L-type voltage-gated calcium channels in stem cells and tissue engineering [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52 (4): e12623.
- 43 Uzieliene I, Bernotas P, Mobasher A, et al. The role of physical stimuli on calcium channels in chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10): E2998.
- 44 Zhang YC, Yan JY, Xu HR, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields promote mesenchymal stem cell migration by increasing intracellular Ca²⁺ and activating the FAK/Rho GTPases signaling pathways in vitro [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1): 143.
- 45 Snutch TP, Zamponi GW. Recent advances in the development of T-type calcium channel blockers for pain intervention [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175 (12): 2375-2383.
- 46 Wang D, Ragnarsson L, Lewis RJ. T-type calcium channels in health and disease [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27 (19): 3098-3122.
- 47 Baudot M, Torre E, Bidaud I, et al. Concomitant genetic ablation of L-type Cav1.3 ($\alpha 1D$) and T-type Cav3.1 ($\alpha 1G$) Ca²⁺ channels disrupts heart automaticity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 18906.
- 48 Kim JW, Oh HA, Lee SH, et al. T-type calcium channels are required to maintain viability of neural progenitor cells [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26 (5): 439-445.
- 49 Rebellato P, Kaczynska D, Kanatani S, et al. The T-type Ca²⁺ channel Cav3.2 regulates differentiation of neural progenitor cells during cortical development via caspase-3 [J]. *Neuroscience*, 2019, 402: 78-89.
- 50 Wu H, Xie XD, Sun MY, et al. Modification of mesenchymal stem cells by HMGB1 promotes the activity of Cav3.2 T-type calcium channel via PKA/ β -catenin/ γ -cystathionase pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 4.
- 51 Tamang HK, Yang RB, Song ZH, et al. Cav 3.2 T-type calcium channel regulates mouse platelet activation and arterial thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20 (8): 1887-1899.
- 52 Fan G, Kaßmann M, Cui YQ, et al. Age attenuates the T-type Ca^v 3.2-RyR axis in vascular smooth muscle [J]. *Aging Cell*, 2020, 19 (4): e13134.
- 53 Martín-Bórnez M, Galeano-Otero I, del Toro R, et al. TRPC and TRPV channels' role in vascular remodeling and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17): E6125.
- 54 Zhang XL, Hu MQ, Yang YX, et al. Organellar TRP channels [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25 (11): 1009-1018.
- 55 Chen XJ, Sooch G, Demaree IS, et al. Transient receptor potential canonical (TRPC) channels: then and now [J]. *Cells*, 2020, 9 (9): E1983.
- 56 Alonso-Carbajo L, Kecskes M, Jacobs G, et al. Muscling in on TRP channels in vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes [J]. *Cell Calcium*, 2017, 66: 48-61.
- 57 Du LL, Shen ZD, Li ZW, et al. TRPC1 deficiency impairs the endothelial progenitor cell function via inhibition of calmodulin/ENOS pathway [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11 (4): 339-345.
- 58 Miao R, Wan J, Liu J, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells contribute to monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats via inhibition of store-operated Ca²⁺ channels [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2018/4892349>.
- 59 Ahamad N, Sun YY, Singh BB. Increasing cytosolic Ca²⁺ levels restore cell proliferation and stem cell potency in aged MSCs [J]. *Stem Cell Res*, 2021, 56: 102560.
- 60 Hao HB, Webb SE, Yue JB, et al. TRPC3 is required for the survival, pluripotency and neural differentiation of mouse embryonic stem cells (mESCs) [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61 (3): 253-265.
- 61 Xue CL, Li XC, Ba L, et al. Irisin mediates beiging of adipose-derived mesenchymal stem cells through binding to TRPC3 [J]. *BMC Biol*, 2022, 20 (1): 95.
- 62 Xue CL, Gao Y, Li XC, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose accelerate the progression of colon cancer by inducing a MT-CAFs phenotype via TRPC3/NF-KB axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 335.

- antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 2529.
- 55 Zhang XY, Gao YK, Wu HY, et al. LncRNA HOX transcript antisense RNA mitigates cardiac function injury in chronic heart failure via regulating microRNA-30a-5p to target KDM3A [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (5): 1473-1485.
- 56 Yan L, Zhang Y, Zhang W, et al. lncRNA-NRF is a potential biomarker of heart failure after acute myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13 (6): 1008-1015.
- 57 Gu QQ, Wang B, Zhao HY, et al. LncRNA promoted inflammatory response in ischemic heart failure through regulation of miR-455-3p/TRAF6 axis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69 (7): 667-681.
- 58 Yan L, Zhang Y, Wang M, et al. Circulating LIPCAR is a potential biomarker of heart failure in patients post-acute myocardial infarction [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246 (24): 2589-2594.
- 59 Zhao XS, Ren Y, Ren HK, et al. The mechanism of myocardial fibrosis is ameliorated by myocardial infarction-associated transcript through the PI3K/Akt signaling pathway to relieve heart failure [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (7): 3000605211031433.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 273 页)

- 63 Morozumi W, Aoshima K, Inagaki S, et al. Piezo 1 is involved in intraocular pressure regulation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 147 (2): 211-221.
- 64 房媛, 李倩, 罗贯豪, 等. Piezo1通过激活Src激酶介导高压诱导心室肌细胞电重塑 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38 (3): 422-428.
- 65 He L, Si GW, Huang JH, et al. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel [J]. *Nature*, 2018, 555 (7694): 103-106.
- 66 Shah V, Patel S, Shah J. Emerging role of Piezo ion channels in cardiovascular development [J]. *Dev Dyn*, 2022, 251 (2): 276-286.
- 67 Forget A, Gianni-Barrera R, Uccelli A, et al. Mechanically defined microenvironment promotes stabilization of microvasculature, which correlates with the enrichment of a novel piezo-1 + population of circulating CD11b + /CD115 + monocytes [J]. *Adv Mater*, 2019, 31 (21): e1808050.
- 68 Caolo V, Debant M, Endesh N, et al. Shear stress activates ADAM10 sheddase to regulate Notch1 via the Piezo1 force sensor in endothelial cells [J]. *Elife*, 2020, 9: e50684.
- 69 Barzegari A, Omidi Y, Ostadrahimi A, et al. The role of Piezo proteins and cellular mechanosensing in tuning the fate of transplanted stem cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381 (1): 1-12.
- 70 Alabi RO, Glomski K, Haxaire C, et al. ADAM10-dependent signaling through Notch1 and Notch4 controls development of organ-specific vascular beds [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (4): 519-531.
- 71 Manoury B, Idres S, Leblais V, et al. Ion channels as effectors of cyclic nucleotide pathways: functional relevance for arterial tone regulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107499.
- 72 Moccia F, Lucariello A, Guerra G. TRPC3-mediated Ca²⁺ signals as a promising strategy to boost therapeutic angiogenesis in failing hearts: the role of autologous endothelial colony forming cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (5): 3901-3917.

(责任编辑: 孟晓彤)