

# 离子通道在中枢神经损伤修复中的作用研究进展

张素素<sup>1</sup> 赵家欣<sup>1</sup> 吴漫<sup>1</sup> 周咏秀<sup>1</sup> 乌雪娟<sup>1</sup> 肖健<sup>1\*</sup> 吴艳青<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>温州医科大学, 药学院-分子药理学研究中心, 温州 325035;

<sup>2</sup>温州大学, 生命与环境科学学院-生命科学研究院, 温州 325035)

**摘要** 神经损伤是由炎症、外伤或卒中等病理因素引起, 以受损部位出现神经元肿胀坏死以及周围血管供血不足为主要临床表现的疾病。越来越多的研究证实离子通道与神经损伤修复和功能退化密切相关。神经损伤后, 机体可以通过产生和释放伤害性介质, 调控离子通道的转运活性, 从而改变神经元兴奋性和神经功能。该文将概述离子通道在神经损伤以及修复过程中的调控作用, 系统阐述离子通道在各类中枢神经损伤疾病中所扮演的角色, 部分揭示离子通道在神经损伤修复中的调控机制, 为进一步探究神经损伤修复机制提供坚实的理论基础。

**关键词** 离子通道; 神经损伤修复; Ca<sup>2+</sup>通道; K<sup>+</sup>通道; Na<sup>+</sup>通道

## Research Progress on the Role of Ion Channels in Repair of Central Nervous System Injury

ZHANG Susu<sup>1</sup>, ZHAO Jiixin<sup>1</sup>, WU Man<sup>1</sup>, ZHOU Yongxiu<sup>1</sup>, WU Xuejuan<sup>1</sup>, XIAO Jian<sup>1\*</sup>, WU Yanqing<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Molecular Pharmacology Research Center, School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; <sup>2</sup>The Institute of Life Sciences, College of Life and Environmental Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China)

**Abstract** Nerve injury is a disease that caused by inflammation, trauma, stroke or other pathological factors. The main clinical manifestations of nerve injury are neuronal swelling and necrosis of the damaged site and insufficient blood supply of peripheral vascular. There are more and more studies confirmed that the ion channels are closely related to the nerve injury repair and functional degeneration. After injury, the production and release of nociceptive mediators regulate the transport activity of ion channels, and thus change neuronal excitability and neuronal function. This article will summarize the role of ion channels on nerve injury and repair, systematically elaborate the regulatory mechanism of ion channels in various diseases of central nerve injury, and provide a solid theoretical basis for further research on the molecular regulatory mechanism of nerve injury repair.

**Keywords** ion channel; nerve injury repair; Ca<sup>2+</sup> channel; K<sup>+</sup> channel; Na<sup>+</sup> channel

神经损伤一般指机械应力、糖尿病、炎症、脑缺血和脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)等因素刺激神经后导致受损部位出现神经元死亡、轴突损伤和炎症反应, 同时受损部位出现血管破裂和组织水肿

等表型。大量中性粒细胞、胶质细胞、巨噬细胞浸润和炎性因子释放将引发一系列炎症风暴, 不利于中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后修复。炎症反应不仅可诱导二次损伤的形成, 还会

收稿日期: 2022-09-23

接受日期: 2022-11-21

国家自然科学基金(批准号: 82272254)、浙江省自然科学基金(批准号: LY22H090007)和温州市基础性科研项目(批准号: Y20220060)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0577-86591683, E-mail: yqwu220946@yeah.net

Received: September 23, 2022

Accepted: November 21, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82272254), the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Grant No.LY22H090007) and Basic Scientific Research Project of Wenzhou (Grant No.Y20220060)

\*Corresponding author. Tel: +86-577-86591683, E-mail: yqwu220946@yeah.net

影响离子通道的转运活性, 改变神经元兴奋性。海马、额叶皮层、杏仁核、丘脑和背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)都存在钠离子( $\text{Na}^+$ )、钾离子( $\text{K}^+$ )、钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )和氯离子( $\text{Cl}^-$ )等离子通道<sup>[1]</sup>。离子失衡将阻碍细胞行使正常的生物学功能, 导致ATP合成不足, 从而阻碍神经元持续向胞体供能, 最终不利于轴突再生及神经功能修复。离子通道改变与多种神经系统疾病如创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)、SCI、中风、脑瘫、癫痫和肌萎缩侧索硬化等息息相关, 参与调控这些神经损伤疾病的修复过程。本文将归纳总结离子通道在神经损伤修复中的研究进展, 系统阐述离子通道在神经损伤修复中的作用机制。

## 1 离子通道简介

### 1.1 $\text{Ca}^{2+}$ 通道

1.1.1  $\text{Ca}^{2+}$ 通道分类 按照药理学及生理学特性将钙离子通道分为L、T、N、P/Q和R型。L型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道, 也被称为Cav1通道家族(Cav1.1~1.4), 广泛存在于各种细胞中, 尤其是在心肌和心血管平滑肌细胞中。Cav1通道属于高压激活通道, 是细胞兴奋过程中 $\text{Ca}^{2+}$ 内流的主要途径。Cav1通道功能上与兴奋-收缩耦联、兴奋-分泌耦联等过程密切相关, 参与调控学习、情绪和记忆等多种神经系统功能。二氢吡啶类(如硝苯地平)、苯并噻唑类(如地尔硫卓)和苯基烷胺类(如维拉帕米)等均可通过结合Cav1的亚基跨膜段阻断Cav1通道<sup>[2]</sup>。P/Q型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(Cav2.1)、N型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(Cav2.2)以及R型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(Cav2.3)都属于Cav2通道家族, 其中N型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道仅存在神经组织中, 主要用于触发神经递质释放。T型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道又被称为Cav3通道家族(Cav3.1~3.3), 属于激活电位为-70 mV的低压激活通道, 具有快激活、快失活、慢去活、单通道电容小及低电压激活等特性。Cav3通道在CNS与外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)的兴奋性调节中均具有重要作用。

1.1.2  $\text{Ca}^{2+}$ 通道与神经功能  $\text{Ca}^{2+}$ 通道参与神经损伤修复调控过程。CNS损伤后,  $\text{Ca}^{2+}$ 通道相关蛋白表达以及电活动发生的规律性变化与损伤早期炎症反应及其所介导的胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度变化密切相关, 并参与损伤后期神经修复过程。研究发现, 神经损伤后, 白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )

表达水平增加, 上调的IL-1 $\beta$ 能激活Cav2.2, 促进未损伤神经元兴奋<sup>[3]</sup>。神经损伤后, 脊髓DRG中的Cav3.2蛋白表达也增加, 而在未受损的神经元中该蛋白表达未见明显变化<sup>[4]</sup>。研究显示SCI后, IL-6(interleukin-6, IL-6)在脊髓和感觉神经元中的表达水平增加, 且多项实验显示包括IL-6在内的炎症介质不仅激活T型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道, 还促进T型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道向细胞膜运输, 由此推测Cav3.2蛋白上调可能与IL-6激活并调控脊髓DRG中的T型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道的表达和功能有关<sup>[5-6]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞内的重要信使, 可以传递触发细胞凋亡的信号, 诱导细胞凋亡。生理状态下, 胞质内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度大致为 $10^{-7}$  mol/L, 胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度约为胞内的10 000倍, 这种不平衡的分布状态是维持神经元正常生理功能的基础, 而维持这样的浓度差主要依赖于细胞膜上选择性的 $\text{Ca}^{2+}$ 通道和非选择性阳离子通道(如TRP家族)<sup>[7]</sup>。在炎症、机械应力、缺氧等病理刺激时, 细胞内外浓度梯度可骤减至100倍, 神经元内 $\text{Ca}^{2+}$ 平衡失调, 质膜上特异性 $\text{Ca}^{2+}$ 通道和非选择性阳离子通道介导大量的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流进入胞质。作为细胞内的钙库——线粒体, 也会向胞质中释放大量的 $\text{Ca}^{2+}$ , 导致胞内钙超载。研究表明胞内钙超载可导致线粒体解耦联、ATP合成减少及神经元死亡, 这是神经元损伤和继发性损伤的常见病因<sup>[8]</sup>。近些年新晋的机械感受性离子通道-Piezo引起了研究热潮与广泛讨论, 不过在Piezo被发现之前, 已有不少机械感受性通道被发现, 包括前文介绍的TRP家族。研究显示, Piezo介导 $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 通过钙调蛋白依赖性激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)转导损伤反应激活一氧化氮合酶(nitric-oxide synthase, NOS), 进而激活依赖cGMP的蛋白激酶(cGMP dependent protein kinase, PKG), 抑制轴突再生<sup>[9]</sup>。因此, 维持胞内钙离子( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )平衡是中枢神经元正常电生理活动的重要基础。

$\text{Ca}^{2+}$ 通道在神经损伤后的差异性变化也为神经损伤修复拓展了新思路。既往研究表明阿米洛利作为T型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道抑制剂, 不仅能够抑制有机磷化合物诱导的胞内钙超载, 还能缓解损伤后突触相关蛋白下调及轴突窄缩现象<sup>[10]</sup>。然而, 有研究也发现给予L型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道拮抗剂二氢吡啶阻断了 $\text{Ca}^{2+}$ 内流反而抑制轴突再生; 相反地, 在损伤前给予L型 $\text{Ca}^{2+}$ 离子特异性激动剂可促进损伤后轴突再

生<sup>[11]</sup>。此外,神经损伤后Ca<sup>2+</sup>信号也可以通过激活核转录因子改变基因表达模式,利用钙离子螯合剂降低组织游离Ca<sup>2+</sup>浓度可以改善钙超载,上调愈合与再生相关基因的表达,促进神经再生<sup>[12]</sup>。进一步的研究发现构建*Trpm2*或*Piezo*敲除模型均可以显著抑制Ca<sup>2+</sup>瞬时释放,尤其是在生长锥中,可增强神经损伤后轴突及生长锥的再生<sup>[9,13]</sup>。总的来说,钙信号的空间排列与轴突变性及再生有关,特别是钙信号对于CaMKII及其下游信号分子的调控作用。因此,通过探究神经损伤后各亚型Ca<sup>2+</sup>通道差异来有针对性地进行干预将为神经损伤修复治疗打开新局面。

## 1.2 K<sup>+</sup>通道

1.2.1 K<sup>+</sup>通道分类 K<sup>+</sup>通道分为电压门控型钾通道(voltage-gated K<sup>+</sup> channels, Kv)、双孔钾离子通道(Two-pore K<sup>+</sup> channels, K2p)、ATP敏感型K<sup>+</sup>通道(ATP sensitive K<sup>+</sup> channel, KATP)。这些K<sup>+</sup>通道广泛分布于心脏、神经、血管、骨骼肌和气管等部位。K<sup>+</sup>通道与感觉神经末梢极化并产生感觉信号有密切关系。在对糖尿病神经病变、创伤性损伤以及自身免疫性疾病的研究中发现,Kv在这些疼痛综合征中表现出活性降低的现象<sup>[14]</sup>。因此,Kv开放或许可以抑制感觉神经元兴奋性,从而缓解疼痛。与Kv通道不同,K2p没有很强的电压依赖性,而是依赖时间维持神经元的静息电位;K2p在传入神经的末端响应机械、温度和化学等刺激,从而发挥初级感觉神经作用<sup>[15]</sup>。KATP在正常生理条件下开放率为零,只在ATP浓度降低或缺氧时才明显增加开放率;KATP形成的外向电流可以被激活剂尼可地尔或克罗卡林放大,也能被阻滞剂唑来膦酸和格列苯脲减弱<sup>[16]</sup>。

1.2.2 K<sup>+</sup>通道与神经功能 K<sup>+</sup>通道是神经元中种类最多,分布最广的离子通道。K<sup>+</sup>通道开放影响神经元复极化,限制动作电位的产生和放电速率。感染、糖尿病和机械损伤等刺激因素均可触发K<sup>+</sup>介导的异常电位活动,导致原发性或继发性神经病理性疼痛。Kv功能主要由它们的亚基种类决定,不同亚型Kv在时间和空间表达以及病理生理过程具有不同的调控作用。Kv1.1/Kv1.2主要影响动作电位的阈值和频率<sup>[17]</sup>;Kv2.1/Kv2.2主要影响再极化和放电速率<sup>[18]</sup>;Kv3活化阈值较高,延长动作电位持续时间,导致突触释放神经递质受阻<sup>[19]</sup>;Kv4.3可能介导三

叉神经损伤后的冷觉超敏反应<sup>[20]</sup>;Kv7产生电压依赖性钾电流,限制放电频率,Kv7.2/Kv7.3可由炎症介质调控使其“去敏化”,导致电流传导受阻和DRG兴奋性增加<sup>[21]</sup>。K2p功能取决于 $\alpha$ -亚基二聚体的种类,K2p主要分为TASK-1-2、TASK-1-3、TREK-1-2、TRAAK、TWIK-1-2和TRESK等6种亚型。K2p在感觉神经元发挥双重作用,除了能够设置并维持静息膜电位外,还发挥初级感觉神经的作用,在传入神经的末端响应机械、温度等因素介导的机械和热刺激反应<sup>[22]</sup>。KATP虽然控制细胞膜的静息电位,但不阻止动作电位的发生。KATP开放后导致膜超极化,胞内K<sup>+</sup>外流增加,细胞兴奋性降低;KATP被阻断后可引起膜去极化,胞内K<sup>+</sup>外流减少,膜电位负值变小,细胞兴奋性增加。但是KATP通道在同种神经损伤或者不同神经损伤中的变化情况也不是一定的。研究显示,冠心宁作为一种潜在的血管扩张药物,通过开放微小血管的Ca<sup>2+</sup>通道和KATP,激活血管内皮细胞CaMKII/NOS信号通路,有助于扩张血管<sup>[23]</sup>,但是另有研究发现Ca<sup>2+</sup>/CaMKII/NOS信号通路的激活不利于神经损伤后血管神经单元的供能<sup>[9]</sup>。所以神经损伤后离子通道的变化及其对下游信号的调控仍存在很多未知。此外,在急性外周损伤和慢性疼痛两种神经损伤情况下,KATP的变化并不一致,甚至出现相反的情况。KATP在急性外周损伤时开放,K<sup>+</sup>外流增加,降低细胞的兴奋性从而抵抗部分痛觉;而KATP在慢性疼痛时开放减少,细胞兴奋性增加从而增强痛觉反应。故仍需进一步深入探究以明确神经损伤后KATP通道变化情况。

## 1.3 Na<sup>+</sup>通道

1.3.1 Na<sup>+</sup>通道分类 Na<sup>+</sup>通道主要分为电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSCs)、配体门控钠离子通道和钠离子泄漏电流通道(sodium leak channel, NALCN)。VGSCs是由1个成孔亚基和2个非成孔亚基组成的异源三聚体。VGSCs一共有9种亚型,分别在不同的器官和生理过程中发挥作用。根据对河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX)的敏感程度,神经元中的VGSCs可分为TTX敏感钠通道(包括Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.6和Nav1.7)和TTX不敏感钠通道(包括Nav1.5、Nav1.8、Nav1.9)。人类外周感觉神经元表达多种VGSCs, VGSCs突变与人类多种遗传性痛觉障碍有关,可见VGSCs可作为疼痛治疗的

潜在靶点。配体门控钠离子通道则需和其他化学物质(配体)结合后才可启动。由于其在哺乳动物中分布较少,相关研究也有限,故对配体门控钠离子通道不作过多论述。NALCN是人体中唯一的钠泄漏离子通道。NALCN可以接纳各种阳离子,包括 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{K}^+$ ,但主要通过 $\text{Na}^+$ 泄漏来调节动作电位。由于VGSCs异常与神经系统疾病关系更为密切,因此,本文将进一步详细阐述VGSCs与神经修复的关系。

**1.3.2  $\text{Na}^+$ 通道与神经功能** 神经损伤触发伤害性介质的产生和释放,激活神经末梢和感觉神经元离子通道(如VGSCs),促进病理性疼痛的发生发展。在大鼠坐骨神经慢性压迫模型损伤(chronic constriction injury, CCI)的研究中发现,损伤10天的腰段脊髓背侧Nav1.3表达水平增加,而敲除脊髓背侧Nav1.3基因将抑制CCI带来的痛觉异常<sup>[24]</sup>。Nav1.6是大脑中主要的VGSCs,编码Nav1.6的基因Scn8a发生突变是婴儿早期癫痫性脑病的重要诱导因素,可导致婴儿出现智力残疾、共济失调、运动障碍以及癫痫猝死等症<sup>[25]</sup>。Nav1.7主要定位于三叉神经核,在CNS不同区域内也检测到Nav1.7表达,参与调控神经功能。研究发现下丘脑可通过介导Nav1.7表达,参与调节刺鼠相关蛋白和阿黑皮素原神经元突触信息的传递和能量供应<sup>[26]</sup>。在糖尿病神经病变(diabetic neuropathy, DN)机制研究中也发现,Nav1.7基因突变可使DN患者对压力疼痛的敏感性增强,而选择性抑制Nav1.7合成可使结状神经节钠电流幅度降低60%,疼痛敏感性也显著降低<sup>[27]</sup>。以上研究提示,Nav1.7可能是缓解疾病疼痛、防止神经退化的新靶点。Nav1.8和Nav1.9都属于TTX不敏感钠通道,分别由Scn10a和Scn11a基因编码。Nav1.8主要在杏仁核、脑干、苍白球、侧脑室旁下丘脑和嗅结节等区域表达;Nav1.9在异源表达系统中的水平很低,故研究并不深入。动物研究发现,靶向抑制或敲除Nav1.8和Nav1.9基因均可缓解动物的疼痛症状,如Nav1.8基因缺失小鼠对冷刺激和机械刺激的反应减弱,采用Scn10a的反义寡核苷酸或选择性地阻断Nav1.8也可以有效减轻足底注射卡拉胶所致的机械性超敏和热痛敏反应<sup>[28]</sup>。虽然,我们已经初步知晓不同 $\text{Na}^+$ 通道与疾病的关系,但其在疼痛病理机制中的作用尚不清楚,仍需要进一步加以研究。

## 1.4 酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)

**1.4.1 ASICs分类** ASICs是由细胞外质子激活的阳离子通道,对 $\text{Na}^+$ 具有高度的选择性。ASICs有7种亚型,分别是ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3、ASIC4及ASIC5。除ASIC4外,所有ASICs亚型均在周围感觉神经元中表达。

**1.4.2 ASICs与神经功能** ASICs作为一种电压不依赖、钠离子选择性和质子门控的离子通道,可以充当细胞的pH传感器,参与多种生理病理过程,如痛觉、记忆、恐惧和缺血性卒中后的神经变性<sup>[29]</sup>。在低pH时,ASICs被激活并使初级感觉神经元去极化。ASIC1和ASIC2作为酸敏感离子通道的亚型,与内脏机械感受器功能变化关系密切。ASIC1突变小鼠的结肠和胃食道传入神经对机械刺激的敏感性显著增强<sup>[30]</sup>。同样地,在ASIC2突变小鼠中也观察到内脏机械敏感性发生了明显的变化,但是ASIC2基因缺失也会影响其他亚型,所以ASIC2突变小鼠的生理变化又区别于ASIC1突变。研究发现,ASIC2突变小鼠结肠系膜传入神经对机械刺激的敏感性没有影响,但是胃食道黏膜以及上肠道迷走神经的敏感性增强,下肠道对机械刺激的敏感性降低<sup>[31]</sup>。ASIC3最初被发现于DRG,又被称为背根酸敏感离子通道,在炎症性疼痛中发挥重要调控作用。研究发现,ASIC3抑制剂(Apetx2)可以降低急性炎症引起的骨骼肌A $\delta$ 纤维C传入神经元的活性和敏感性,而在无炎症情况下抑制ASIC3对骨骼肌传入神经元的敏感性没有影响<sup>[32]</sup>。同ASIC2相似,ASIC3也具有压力感受器的功能,能够诱导血管扩张,保障早期压力下皮肤血液供应<sup>[33]</sup>。此外,相比野生型小鼠,ASIC3突变小鼠可以缓解酸性溶液注入肌肉后所诱导的继发性痛觉过敏;有趣的是,ASIC3基因缺失小鼠在皮肤注射卡拉胶后产生的机械性痛觉程度反而高于正常小鼠,提示ASIC3在支配肌肉和皮肤的传入神经元时可能具有不同作用<sup>[34]</sup>。由以上研究可以看出,ASICs在调节机械感受器和伤害性感受器等生理和病理过程中发挥重要作用。但是,ASICs的神经元特异性及其与神经元末端的相互作用机制仍然有许多未知。

## 1.5 $\text{Cl}^-$ 通道

**1.5.1  $\text{Cl}^-$ 通道分类**  $\text{Cl}^-$ 在体内含量十分丰富,细胞外液中 $\text{Cl}^-$ 浓度约为110 mmol/L。在脑神经元中,

Cl<sup>-</sup>在细胞内液的浓度([Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>)受到阳离子-氯离子共转运蛋白的调控。目前,共发现3类阳离子-氯离子共转运体,分别是钠钾氯共转运体(NaKCl cotransporter, NKCC, 如NKCC1和NKCC2)、钠氯共转运体(NaCl cotransporter, NCC)、钾氯转运体(KCl cotransporter, KCC, 如KCC1、KCC2、KCC3和KCC4)。除NKCC2和NCC外,所有阳离子-氯离子共转运体均存在于CNS中,其中以NKCC1和KCC2两种转运蛋白为主,是Cl<sup>-</sup>动态平衡的主要参与者<sup>[35]</sup>。NKCC1是介导Cl<sup>-</sup>内流的主要转运体。在转运过程中,它将1个Na<sup>+</sup>、1个K<sup>+</sup>和2个Cl<sup>-</sup>转移到细胞内。在发育早期,NKCC1高表达,随后表达水平逐渐降低,在成熟的神经元中保持在中等水平<sup>[36]</sup>。KCC2在成熟神经元中大量表达,在周围神经或非神经细胞中几乎不表达,通过K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>协同转运泵出Cl<sup>-</sup>,该协同通道是大多数CNS神经元中唯一的Cl<sup>-</sup>泵出通道<sup>[37]</sup>。因此,CNS中的Cl<sup>-</sup>动态平衡主要由KCC2和NKCC1维系。

**1.5.2 Cl<sup>-</sup>通道与神经功能** 在体内,Cl<sup>-</sup>在细胞内液的浓度([Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>)显著低于细胞外液中([Cl<sup>-</sup>]<sub>o</sub>)的浓度。正是Cl<sup>-</sup>内外浓度差为中枢神经元释放γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA),激活GABA受体(包括GABA-A、GABA-B和GABA-C),从而抑制神经元兴奋,恢复极化状态提供生理基础。神经递质GABA通常被认为对成人CNS的神经活动具有抑制作用,但在发育早期GABA也是一种兴奋性神经递质<sup>[38]</sup>。[Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>浓度变化决定了GABA是发挥抑制效应还兴奋效应,这种现象也被称为离子可塑性<sup>[39]</sup>。随着对离子可塑性的深入研究以及成熟神经系统遭受损伤后的可塑性变化,我们研究成熟神经系统的刻板模式已经发生改变。研究表明,GABA的这两种状态对神经系统发育和正常功能都很重要。这种转换的具体时间因物种和中枢神经系统区域的不同而不同,并与神经系统的发育成熟程度同步<sup>[36]</sup>。GABA功能的转变(离子可塑性)是NKCC1和KCC2在发育过程中差异性表达的结果<sup>[37]</sup>。在人类大脑皮层中,NKCC1在孕期第31~41周达到峰值,而此时KCC2的表达量仅为成人水平的2%~25%,故此时细胞内的Cl<sup>-</sup>浓度很高<sup>[40]</sup>。当GABA-A受体被激活时,Cl<sup>-</sup>被泵出到细胞外,驱动去极化电流,导致相关神经元兴奋。随着中枢神经系统发育成熟,NKCC1的表达水平减少,KCC2表达水平随着发育的进程逐渐增加,最终诱导Cl<sup>-</sup>动

态平衡<sup>[36]</sup>。此时,[Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>下降至成熟神经细胞外浓度的十分之一。当GABA-A受体被激活时,[Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>离子迅速内流,导致超极化,从而抑制相关神经元的兴奋。这种离子通道的功能转变可能会产生适应性的可塑性,从而促进神经修复,但是它也存在可塑性不适应的风险,反而导致神经疼痛及功能障碍<sup>[39]</sup>。GABA去极化效应减弱是癫痫、缺血性脑损伤以及自闭症的典型病理特征。因此,未来的研究很有必要进一步探究可塑性转变调控疾病发生发展的机制,并开发针对离子可塑性的药物治疗。

## 1.6 镁离子(Mg<sup>2+</sup>)

**1.6.1 Mg<sup>2+</sup>分布** 镁离子(Mg<sup>2+</sup>)是一种人体必需的矿物质,60%~70% Mg<sup>2+</sup>结合在骨骼中,30%存在于细胞内间隙,只有不到5% Mg<sup>2+</sup>在细胞内以电离形式存在。血浆中Mg<sup>2+</sup>浓度在0.9~1.2 mmol/L的范围内,细胞内游离的Mg<sup>2+</sup>浓度约为1 mmol/L,但细胞内镁的总浓度要远高于1 mmol/L。这主要是因为许多阴离子基团及小分子蛋白(如磷酸基团、ATP<sup>4-</sup>、白蛋白、球蛋白)可以结合Mg<sup>2+</sup>,使之以非游离状态储存。

**1.6.2 Mg<sup>2+</sup>与神经功能** Mg<sup>2+</sup>是机体神经功能正常发挥的重要因素。研究发现当血浆Mg<sup>2+</sup>降至0.7 mmol/L以下时,常可观察到低镁血症性手足抽搐。最初认为这是由运动终板的突触传递受损引起的;之后通过测量血浆和脑脊液中的Mg<sup>2+</sup>浓度,才发现脑脊液中Mg<sup>2+</sup>浓度降低才是导致手足抽搐症状的原因。有趣的是,研究发现即使血浆中Mg<sup>2+</sup>在一定范围内大幅度波动,脑脊液中的Mg<sup>2+</sup>浓度也能保持不变,不过一旦血浆[Mg<sup>2+</sup>]<sub>i</sub><0.5 mmol/L时,脑脊液中的Mg<sup>2+</sup>浓度就开始下降,在血浆[Mg<sup>2+</sup>]<sub>i</sub><0.25 mmol/L时,脑脊液中的Mg<sup>2+</sup>浓度几乎呈线性下调<sup>[41]</sup>。进一步探究脑脊液中Mg<sup>2+</sup>浓度与临床体征之间的因果关系发现,脑脊液中[Mg<sup>2+</sup>]<sub>i</sub><0.25 mmol/L时引起的手足抽搐发作可通过快速提高脑脊液Mg<sup>2+</sup>浓度来缓解<sup>[42]</sup>。研究发现,将MgCl<sub>2</sub>通过直肠注射到牛体内后,观察到血浆中正常Mg<sup>2+</sup>浓度组牛的脑脊液中Mg<sup>2+</sup>浓度没有变化,而其在血浆Mg<sup>2+</sup>低水平组牛的脑脊液中2 h后逐渐升高<sup>[43]</sup>。这些结果提示Mg<sup>2+</sup>通过载体介导的转运方式进入脑脊液,并进一步说明只有血浆中Mg<sup>2+</sup>浓度大幅度降低才会影响脑脊液中Mg<sup>2+</sup>浓度,反之,则允许外周Mg<sup>2+</sup>充分地转运至脑脊液中,从而稳定脑脊液Mg<sup>2+</sup>的浓度。进一步的生理机制研究发现脑脊液中Mg<sup>2+</sup>浓度下降可引发过度兴奋。在神经突触

处,  $Mg^{2+}$ 是 $Ca^{2+}$ 诱导递质释放的生理拮抗剂, 脑脊液中的低浓度 $Mg^{2+}$ 可促进 $Ca^{2+}$ 依赖的递质释放和CNS的兴奋。中枢神经系统NMDA受体的活性被外源性 $Mg^{2+}$ 抑制, 当脑脊液中 $Mg^{2+}$ 浓度较低时, 受体被激活, 导致过度兴奋<sup>[44]</sup>。此外,  $Mg^{2+}$ 还能增强抑制性神经递质GABA受体的活性; 当 $Mg^{2+}$ 浓度下降时, GABA的抑制作用会减弱, 从而促进神经元激活<sup>[45]</sup>。总之,  $Mg^{2+}$ 水平可调控兴奋性神经元(如谷氨酸能神经元)和抑制性神经元(如GABA能神经元)的活性, 从而参与调控神经功能。

## 1.7 锂离子( $Li^+$ )

1.7.1  $Li^+$ 分布 作为一种精神药物,  $Li^+$ 需要穿透大脑屏障, 才能在脑实质中达到足够的治疗浓度, 并与药理靶点相互作用。 $Li^+$ 在脑脊液中的浓度决定了它的疗效和毒性, 因此, 研究 $Li^+$ 的神经药物代谢动力学至关重要。核磁共振波谱数据显示,  $Li^+$ 在人体脑内的分布并不总是与血清浓度相关。大脑中的 $Li^+$ 浓度为0.5~0.8 mmol/L, 血清 $Li^+$ 浓度通常高于脑中的浓度。在双相情感障碍(bipolar disorder, BD)患者中,  $Li^+$ 在血清与脑脊液中的浓度比约为1.4<sup>[46]</sup>。 $Li^+$ 在血清和大脑的浓度差异提示, 与 $Na^+$ 和 $K^+$ 等阳离子的情况一样,  $Li^+$ 转运也是通过各种转运体、载体和通道进行的。

1.7.2  $Li^+$ 与神经功能 中枢神经系统疾病常常导致血液-神经系统屏障的破坏, 扰乱中枢神经系统微环境, 导致疾病恶化。恢复血-中枢神经系统屏障的完整性对神经损伤修复具有重要意义。血-中枢神经系统屏障, 包括血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血脑脊液屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)。当前的研究发现,  $Li^+$ 可以通过影响转运体、代谢酶以及紧密连接蛋白的表达和活性来调节BBB完整性<sup>[47]</sup>。内源性或外源性的脑损伤可以激活GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin信号通路, 促进 $\beta$ -catenin降解, 导致脑微血管内皮细胞(brain-microvessel endothelial cells, BMECs)凋亡, 促进BBB完整性的破坏<sup>[48-49]</sup>。 $Li^+$ 作为第一个被证实的糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 $\beta$ )抑制剂, 它能增强GSK3 $\beta$ 的磷酸化, 诱导紧密连接蛋白的表达和重排, 从而增强BBB完整性<sup>[50]</sup>。研究还显示,  $Li^+$ 促进BMECs中*Axin2*基因表达, 从而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 稳定 $\beta$ -catenin蛋白, 促进其他紧密连接蛋白形成, 达到类似于抑制GSK3 $\beta$ 一样的效应<sup>[51]</sup>。除了

GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin信号通路外,  $Li^+$ 还通过自噬途径挽救受损的BBB, 从而保护大脑免受缺血性中风的影响<sup>[52]</sup>。在糖氧剥夺再灌注(oxygen glucose deprivation/re-oxygenation, OGD/R)模型研究中发现,  $Li^+$ 作为mTOR非依赖性自噬的激活剂, 可以抑制ROS产生, 减少BMECs凋亡, 保护缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)导致的BBB损伤<sup>[51]</sup>。

## 2 中枢神经损伤修复中离子通道的调控作用

### 2.1 创伤性脑损伤(TBI)

TBI是指后天意外形成的脑损伤, 它会造成认知、感觉加工、运动执行、语言交流以及行为方面的功能损伤, 其损伤程度依赖于脑损伤的区域和程度。TBI会导致原发性损伤和继发性损伤, 其中神经元水肿、内皮功能障碍、BBB通透性增强是三个突出的继发性损伤, 一般在原发性损伤后的几个小时或几天内发生, 也是TBI后临床干预的重要指标。

NKCC1和KCC2是重要的神经元离子通道, 在生理和病理生理条件下维持 $Na^+$ 、 $K^+$ 和 $Cl^-$ 细胞内稳态, 参与调控神经元肿胀。细胞分辨率成像和电生理记录研究显示TBI后, NKCC1/KCC2值增加是神经元水肿的重要原因<sup>[53]</sup>。研究表明TBI后, NKCC1在大脑皮层显著上调; NKCC1抑制剂(布美他尼或NKCC1-shRNA)干扰显著抑制TBI后细胞内 $Na^+$ 浓度升高, 缓解神经细胞凋亡, 改善脑水肿现象和神经功能。而且, 抑制NKCC1将抑制TBI诱导的细胞外信号ERK激活, 从而保护神经元, 提示NKCC1可能在TBI中起神经毒性作用<sup>[54]</sup>。此外, NKCC1激活可促进 $Na^+$ 内流, 触发钠/钙交换器( $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger, NCX)介导的细胞内 $Ca^{2+}$ 超载;  $Ca^{2+}$ 超载促进线粒体和内质网功能失调, 从而产生 $Ca^{2+}$ 依赖的神经元死亡<sup>[55]</sup>。这提示 $Na^+/Ca^{2+}$ 平衡的恢复可能在一定程度上有助于抑制NKCC1所致的神经毒性作用。总之, 抑制NKCC1可能通过 $Ca^{2+}$ 依赖性或非依赖性机制恢复 $Na^+$ 和 $Ca^{2+}$ 的稳态, 减少 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、 $Ca^{2+}$ 内流, 从而保护神经元免受TBI的影响。

TBI可导致BBB完整性的破坏, 扰乱中枢神经系统微环境, 不利于TBI修复。TBI后, 细胞外基质和紧密连接蛋白(如ZO-1和Claudin-5)被基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)消化。

目前已经有研究证明高剂量的 $\text{Li}^+$ (1.5 mmol/kg)能够抑制TBI所引起的MMP-9过度表达, 逆转TBI所介导的BBB完整性的破坏<sup>[56]</sup>。虽然单独应用低剂量 $\text{Li}^+$ (1 mmol/kg)治疗TBI小鼠没有达到理想的治疗效果, 但是联合应用丙戊酸盐(200 mg/kg)可显著缩小脑损伤体积并且减轻BBB破坏程度<sup>[57]</sup>。动物实验还显示, 氯化锂通过逆转上调的内质网应激相关蛋白的表达, 减轻TBI后BBB损伤程度, 提高连接蛋白(如P120、 $\beta$ -catenin、Occludin和Claudin-5)的表达水平<sup>[58]</sup>。 $\text{MgSO}_4$ 在TBI中也具有一定的神经保护潜力, 但仍需进一步确定受损大脑中 $\text{Mg}^{2+}$ 神经保护阈值及其潜在机制。

## 2.2 脊髓损伤(SCI)

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是各种外伤导致的中枢神经系统严重创伤, 常常使病人的运动、感觉功能以及自主支配能力丧失。脊髓损伤包含直接机械性损伤和机械损伤后组织水肿、电解质紊乱、缺血以及炎症发生造成的继发性损伤。继发性损伤是脊髓在急性损伤修复过程中所面临的主要障碍。除SCI本身所带来的一系列影响, 如氧化应激、炎症、线粒体功能障碍和神经元凋亡等外, 最重要也是最容易忽视的是伴随而来的慢性神经性疼痛以及感觉整合障碍。啮齿类动物的实验性挫伤可产生长期的神经病理性疼痛, SCI患者表现出中度至重度疼痛。SCI后, 对背角神经元的分析发现Nav1.3表达上调, 这与神经损伤后外周背根神经节的变化类似<sup>[59]</sup>。选择性敲除*Nav1.3*基因不仅可以降低SCI后脊髓背角神经元的过度兴奋, 缓解机械性痛觉反应, 还可以抑制凋亡相关蛋白产生, 促进抗凋亡蛋白表达<sup>[60]</sup>。在SCI后28天, 丘脑腹后外侧核内的神经元Nav1.3免疫染色信号也明显增强, 这说明SCI还可以使丘脑神经元VGSCs表达上调<sup>[61]</sup>。研究显示, VGSCs介导的内向电流可能是SCI后小胶质细胞早期激活所必需的, 采用TTX阻断VGSCs的内向电流可以抑制LPS诱导的小胶质细胞活化, 抑制原代皮层神经元中Caspase-3活化和细胞死亡<sup>[62]</sup>。此外, SCI后一般伴随着炎症和缺血等继发性反应, 在这种病理条件驱使下, 细胞释放过多的 $\text{H}^+$ 并导致组织酸中毒<sup>[63]</sup>。ASICs作为一种细胞pH传感器, 在细胞外pH降低时被激活, 使伤害性初级感觉神经元去极化从而触发痛觉。而使用非选择性ASICs抑制剂(阿米洛利)或选择性ASIC3抑制剂(Apetx2)可以显著减

弱痛感<sup>[32]</sup>。因此, ASICs也是SCI后疼痛反应的重要机制。以上研究证实离子通道在SCI后的神经修复中有不可忽略的作用。

## 2.3 脑卒中

脑卒中是指由于脑供血动脉狭窄或闭塞、脑血栓形成和脑出血等脑局部血液循环障碍所导致的神经功能缺损综合征, 是最常见和高发的致残和致死性疾病, 分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。卒中可导致脑局部组织不可逆的损害, 破坏BBB完整性, 导致脑水肿, 诱导免疫炎症反应, 导致脑组织缺血和缺氧性坏死, 最终导致神经元凋亡, 损害神经功能<sup>[31]</sup>。迄今为止, 重组组织纤维蛋白溶酶原激活物是唯一被批准用于缺血性中风的血栓溶解剂。即便如此, 在接受纤维蛋白溶酶原激活物治疗的患者中, 二次损伤的风险也会增加。因此, 首要的任务是探索缺血性卒中的神经保护目标, 寻找潜在新策略。缺血性中风的有效治疗依赖于功能性的血管系统, 特别是依赖于内皮血管舒张功能。越来越多的研究发现,  $\text{H}_2\text{S}$ 可通过激活血管平滑肌细胞大电导 $\text{Ca}^{2+}$ 激活 $\text{K}^+$ 通道(large-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channels, BKCa), 发挥血管舒张功能<sup>[64]</sup>。BKCa通道的开启会导致 $\text{K}^+$ 大量外流, 使神经元细胞膜电位超极化, 从而限制神经兴奋性<sup>[65]</sup>。此外, ASIC1a是脑缺血后酸中毒诱导的神经元损伤的关键介质, *ASIC1a*的基因消融和选择性药理学抑制可降低啮齿动物缺血性中风后的神经元死亡率<sup>[66]</sup>。因此, 进一步探索ASIC1a在脑卒中酸性环境所介导的神经元损伤中的作用, 有望引领开发保护大脑免受缺血性损伤的治疗方法。保护BBB完整性对缺血性卒中患者的脑功能恢复和预后也具有重要意义。最近的研究探究了 $\text{Li}^+$ 在缺血性卒中的保护作用, 发现了 $\text{Li}^+$ 不仅通过调节GSK3 $\beta$ 和稳定 $\beta$ -catenin, 诱导了Claudin-1和Claudin-3表达, 还显著逆转了OGD/R时紧密连接蛋白ZO-1的表达, 维持了缺血性卒中大鼠BBB的完整性, 从而改善了神经功能缺陷和脑水肿<sup>[51,67]</sup>。以上研究可知, 离子通道在脑卒中修复中具有重要调控作用。

## 2.4 新生儿脑瘫

新生儿脑瘫是由新生儿脑缺血缺氧导致的中枢神经系统性疾病, 并进一步出现智力低下、脑瘫、癫痫、运动障碍以及视听觉障碍等长期后遗症。发育的大脑对缺氧的敏感性主要取决于以下几个因

素,脑细胞膜的脂质成分、脂质过氧化速率、兴奋性氨基酸神经递质受体发育和调节、细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态机制和BBB完整性等。脑性瘫痪的主要病理基础是缺血性损伤诱导中枢神经系统白质中神经胶质细胞损伤。采用Fura-2选择性结合胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ,监测缺血时Fura-2负载的新生大鼠脑白质神经胶质细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,发现Fura-2负载细胞为GFAP阳性标记的细胞群,也就是新生脑白质星形胶质细胞群<sup>[68]</sup>。星形胶质细胞上表达一些电压和受体门控离子通道,从而介导缺血时 $\text{Ca}^{2+}$ 内流。L型和T型电压门控 $\text{Ca}^{2+}$ 通道均介导了缺血性损伤 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,其中T型电压门控介导的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流是脑缺血初期脑损伤最重要的诱导因素,与脑缺血急性期细胞大量死亡息息相关。此外,瞬时受体电位M7(transient receptor potential melastatin-related 7, TRPM7)是一种非选择性 $\text{Ca}^{2+}$ 通透性二价阳离子通道,参与调控多种神经退行性疾病,包括缺血性卒中和家族性阿尔茨海默病等疾病的发生发展<sup>[69]</sup>。TRPM7已被认为是治疗缺氧缺血性神经元损伤的潜在非谷氨酸靶点。然而,TRPM7在生理学和病理生理学中的作用机制仍然不清楚。在缺氧缺血性脑病(hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)小鼠模型研究中发现CaMKII和钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)是TRPM7激活下游神经细胞死亡的潜在介质;给予特异性TRPM7阻滞剂外喜菌素A后,HIE后的脑损伤显著减少,抑制TRPM7活性还可以促进发育中的神经元轴突生长和分支<sup>[70]</sup>。以上研究提示,TRPM7是HIE治疗的一个有前景的药物开发靶点。经典的TRPM7抑制剂香芹酚在新生儿缺氧缺血性脑损伤后也有神经保护作用<sup>[71]</sup>。然而,香芹酚抑制TRPM7特异性较低,导致非靶点效应,所以越来越多的研究使用特异性较强的外喜菌素A抑制TRPM7<sup>[69-70]</sup>。此外,有研究显示, $\text{Li}^+$ 通过增强抗氧化防御机制以维持BBB的完整性,从而促进新生儿脑损伤修复<sup>[51]</sup>。

## 2.5 癫痫

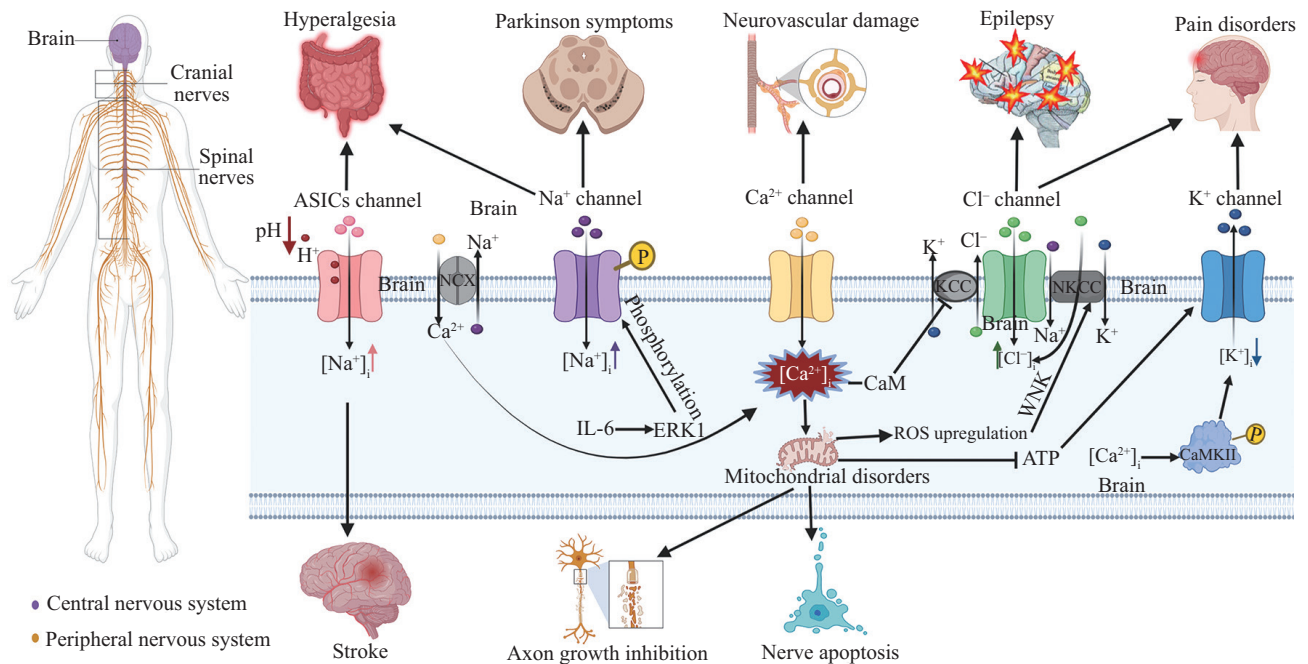
世界上约有1%的人口受到癫痫疾病的影响,即使在症状得到良好控制的情况下,患者的生活质量仍然受到极大影响。颞叶癫痫是成人最常见的局灶性癫痫,以反复发作、神经元丢失和小胶质细胞激活为主要特征。大脑发育的动态过程与高水平的神经元兴奋有关,反过来这又增强了癫痫发生的可能性。GABA抑制性和兴奋性失衡是诱导癫痫

的重要病理生理机制。而GABA抑制性作用依赖于NKCC1和KCC2两种离子通道的稳态,稳态失衡将诱导癫痫发生<sup>[37]</sup>。研究发现,布美他尼通过特异性抑制NKCC1可以挽救因NKCC1-KCC2稳态失衡所带来的 $[\text{Cl}^-]$ 积聚,缓解癫痫症状,这也是治疗重度难治性癫痫的一条潜在新途径。此外, $\text{Mg}^{2+}$ 也兼具增强抑制性神经递质GABA受体活性及抑制兴奋性神经元(如NMDA)活性的功能,提高脑脊液中 $\text{Mg}^{2+}$ 浓度或许有助于缓解强直性肌肉痉挛和手足抽搐等癫痫症状<sup>[45]</sup>。目前有研究发现,药物激动剂可模仿GABA的关键结构特征,以不同的亲和力结合到受体相同的位置,产生抗惊厥、抗癫痫、镇静、止痛和麻醉等作用。苯二氮卓类药物(如安定、阿普唑仑和氯硝西泮)可与GABA-A受体的 $\alpha$ 亚基结合,从而作为变构调节剂,促进内源性GABA释放,产生镇静作用<sup>[72]</sup>;巴比妥类药物(如苯巴比妥、戊巴比妥)也具有正变构调节剂的作用,与GABA-A受体的 $\beta$ 亚基结合,从而延长GABA道开放时间<sup>[9]</sup>。受到电压和代谢的联合影响, $\text{Kv}7$ 通道在维持兴奋性和神经活动方面具有重要作用。目前, $\text{Kv}7$ 通道激活剂在治疗癫痫、躁狂、慢性疼痛、焦虑和成瘾性等神经传导过度兴奋方面获得广泛关注。瑞替加滨是一种 $\text{Kv}7$ 通道非选择性激动剂,已作为治疗部分复杂性癫痫的新型药物进入市场<sup>[73]</sup>。低剂量瑞替加滨可对 $\text{Kv}7.2$ - $\text{Kv}7.5$ 通道产生激动作用,但是由于瑞替加滨还作为GABA受体的正向调节剂,所以瑞替加滨的临床疗效是否仅源于 $\text{Kv}7$ 通道激活仍值得进一步探索。因此,靶向离子通道可能是寻找癫痫治疗策略的重要渠道(图1)。

## 3 总结与展望

作为具有多种结构和功能的跨膜蛋白质, $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 等离子通道广泛分布于神经系统,调节中枢神经元膜电位的产生与兴奋性的传导,使神经活动紊乱,最终参与调控神经系统疾病的发生发展。CNS损伤后,感觉及运动神经元上蛋白质微孔道开放受影响,所介导的离子电流也随之发生变化。目前,离子通道改变所介导的神经功能改变在神经病理性疼痛领域有较多研究,但其在CNS损伤后神经修复中的调控作用研究较少。因此,离子通道在CNS神经损伤修复中的调控将是未来科学研究的一个重要领域。





$\text{Ca}^{2+}$  位于离子通道相关信号通路中的核心位置, 参与调控  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和  $\text{K}^+$  等离子通道的功能发挥, 调控神经系统疾病的发生发展。ASICs channel: 酸敏感离子通道;  $\text{Na}^+$  channel: 钠离子通道;  $\text{Ca}^{2+}$  channel: 钙离子通道;  $\text{Cl}^-$  channel: 氯离子通道;  $\text{K}^+$  channel: 钾离子通道; NCX: 钠/钙交换器; KCC: 钾氯转运体; NKCC: 钠钾氯共转运体; IL-6: 白介素-6; CaMKII: 钙调蛋白依赖性激酶 II; CaM: 钙调蛋白; ROS: 活性氧; ATP: 三磷酸腺苷; ERK1: 细胞外调节蛋白激酶; WNK: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; ECF: 细胞外液; ICF: 细胞内液。

$\text{Ca}^{2+}$  is located at the core of the signaling pathway related with ion channel, which involved in the regulation of  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  and  $\text{K}^+$  function, and associated with the development of nervous system diseases. ASICs channel: acid-sensing ion channels;  $\text{Na}^+$  channel: sodium channel;  $\text{Ca}^{2+}$  channel: calcium channel;  $\text{K}^+$  channel: potassium channel; NCX:  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger; KCC: KCl cotransporter; NKCC: NaKCl cotransporter; IL-6: interleukin-6; CaMKII: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; CaM: calmodulin; ROS: reactive oxygen species; ERK1: extracellular signal regulated kinase 1; WNK: serine/threonine kinases; ECF: extracellular fluid; ICF: intracellular fluid.

图1 离子通道在神经损伤修复中的调控作用及分子机制

Fig.1 The role and regulatory mechanism of ion channel in repair of nerve injury

### 参考文献 (References)

- [1] SMITH B C, TINKEY R A, SHAW B C, et al. Targetability of the neurovascular unit in inflammatory diseases of the central nervous system [J]. *Immunol Rev*, 2022, 311(1): 39-49.
- [2] DIXON R, NAVEDO M, BINDER M, et al. Mechanisms and physiological implications of cooperative gating of clustered ion channels [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(3): 1159-210.
- [3] YANG J, XIE M X, HU L, et al. Upregulation of N-type calcium channels in the soma of uninjured dorsal root ganglion neurons contributes to neuropathic pain by increasing neuronal excitability following peripheral nerve injury [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 7(71): 52-65.
- [4] LIU Q, CHEN W, FAN X, et al. Upregulation of interleukin-6 on Cav3.2 T-type calcium channels in dorsal root ganglion neurons contributes to neuropathic pain in rats with spinal nerve ligation [J]. *Exp Neurol*, 2019, 112(317): 226-43.
- [5] ZHANG Q, HSIA S C, MARTIN-CARABALLO M. Regulation of T-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel expression by interleukin-6 in sensory-like ND7/23 cells post-herpes simplex virus (HSV-1) infection [J]. *J Neurochem*, 2019, 151(2): 238-54.
- [6] JEEVAKUMAR V, SARDAR A, MOHAMED F, et al. IL-6 induced upregulation of T-type Ca currents and sensitization of DRG nociceptors is attenuated by MNK inhibition [J]. *J Neurophysiol*, 2020, 124(1): 274-83.
- [7] RU X, YAO X. TRPM2: a multifunctional ion channel for oxidative stress sensing [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2014, 66(1): 7-15.
- [8] ESTERAS N, KOPACH O, MAIOLINO M, et al. Mitochondrial ROS control neuronal excitability and cell fate in frontotemporal dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(2): 318-8.
- [9] SONG Y, LI D, FARRELLY O, et al. The mechanosensitive ion channel piezo inhibits axon regeneration [J]. *Neuron*, 2019, 102(2): 373-89.
- [10] FERNANDES L S, DOS-SANTOS N A G, EMERICK G L, et al. L- and T-type calcium channel blockers protect against the inhibitory effects of mipafox on neurite outgrowth and plasticity-related proteins in SH-SY5Y cells [J]. *J Toxicol Env Heal A*, 2017, 80(19/20/21): 1086-97.
- [11] SCHELLER C, RAMPP S, LEISZ S, et al. Prophylactic nimodipine treatment improves hearing outcome after vestibular schwannoma surgery in men: a subgroup analysis of a randomized multicenter phase III trial [J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3): 1729-35.
- [12] MATSUO T, ADACHI-TOMINARI K, SANO O, et al. Involvement of ferroptosis in human motor neuron cell death [J]. *Biochem Biophys Res Co*, 2021, 566: 24-9.

- [13] YILDIZHAN K, NAZROGLU M. Glutathione depletion and Parkinsonian neurotoxin MPP-induced TRPM2 channel activation play central roles in oxidative cytotoxicity and inflammation in microglia [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3508-25.
- [14] GHOSH K, PAN H. Epigenetic mechanisms of neural plasticity in chronic neuropathic pain [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(4): 432-41.
- [15] BENARROCH E. What is the role of 2-pore domain potassium channels (K2P) in pain [J]. *Neurology*, 2022, 99(12): 516-21.
- [16] MAQOUD F, SCALA R, HOXHA M, et al. ATP-sensitive potassium channel subunits in neuroinflammation: novel drug targets in neurodegenerative disorders [J]. *CNS Neurol Disord-Dr*, 2022, 21(2): 130-49.
- [17] GIACOBASSI M, LEAVITT L, RAGHURAMAN S, et al. An integrative approach to the facile functional classification of dorsal root ganglion neuronal subclasses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(10): 5494-501.
- [18] YEH C, SCHULIEN A, MOLYNEAUX B, et al. Lessons from Recent advances in ischemic stroke management and targeting Kv2.1 for neuroprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6107.
- [19] WU X, SUBRAMANIAN S, ZHANG Y, et al. Presynaptic Kv3 channels are required for fast and slow endocytosis of synaptic vesicles [J]. *Neuron*, 2021, 109(6): 938-46.
- [20] KANDA H, LING J, CHANG Y, et al. Kv4.3 channel dysfunction contributes to trigeminal neuropathic pain manifested with orofacial cold hypersensitivity in rats [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(10): 2091-105.
- [21] LINLEY J E, ROSE K, PATIL M, et al. Inhibition of M current in sensory neurons by exogenous proteases: a signaling pathway mediating inflammatory nociception [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(44): 11240-9.
- [22] HUNTEMANN N, BITTNER S, BOCK S, et al. Mini-review: two brothers in crime-the interplay of tresk and trek in human diseases [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 769: 136376.
- [23] LING Y, SHI J, MA Q, et al. Vasodilatory effect of Guanxinning tablet on rabbit thoracic aorta is modulated by both endothelium-dependent and -independent mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754527.
- [24] NASSAR M A, BAKER M D, LEVATO A, et al. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice [J]. *Mol Pain*, 2006, 2: 33.
- [25] BUNTON-STASYSHYN R, WAGNON J, WENGERT E, et al. Prominent role of forebrain excitatory neurons in SCN8A encephalopathy [J]. *Brain*, 2019, 142(2): 362-75.
- [26] BRANCO T, TOZER A, MAGNUS C J, et al. Near-perfect synaptic integration by Nav1.7 in hypothalamic neurons regulates body weight [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1749-61.
- [27] BLESNEAC I, THEMISTOCLEOUS A C, FRATTER C, et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Pain*, 2018, 159(3): 469.
- [28] XIAO Y, BARBOSA C, PEI Z, et al. Increased resurgent sodium currents in Nav1.8 contribute to nociceptive sensory neuron hyperexcitability associated with peripheral neuropathies [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(8): 1539-50.
- [29] HEUSSER S, PLESS S. Acid-sensing ion channels as potential therapeutic targets [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(12): 1035-50.
- [30] PAGE A J, BRIERLEY S M, MARTIN C M, et al. The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1739-47.
- [31] PAGE A J, BRIERLEY S M, MARTIN C M, et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function [J]. *Gut*, 2005, 54(10): 1408-15.
- [32] MORGAN M, THAI J, TRINH P, et al. ASIC3 inhibition modulates inflammation-induced changes in the activity and sensitivity of A $\delta$  and C fiber sensory neurons that innervate bone [J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1-14.
- [33] FROMY B, LINGUEGLIA E, SIGAUDDO-ROUSSEL D, et al. Asic3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1205-7.
- [34] PRICE M P, MCILWRATH S L, XIE J, et al. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice [J]. *Neuron*, 2001, 32(6): 1071-83.
- [35] SCHULTE J T, WIERENGA C J, BRUINING H. Chloride transporters and GABA polarity in developmental, neurological and psychiatric conditions [J]. *Neurosci Biobehav R*, 2018, 90: 260-71.
- [36] WATANABE M, FUKUDA A. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 371.
- [37] KAILA K, PRICE T J, PAYNE J A, et al. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(10): 637-54.
- [38] KELSEY B M. Principles of pharmacology [J]. *J Midwifery Wom Heal*, 2017: 28.
- [39] GRAU J W, HUANG Y J. Metaplasticity within the spinal cord: evidence brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor (TNF), and alterations in GABA function (ionic plasticity) modulate pain and the capacity to learn [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 154: 121-35.
- [40] DZHALA V I, STALEY K J. KCC2 chloride transport contributes to the termination of ictal epileptiform activity [J]. *Eneuro*, 2021, 8(2): 1-16.
- [41] MEYER H, SCHOLZ H. Research into the pathogenesis of hypomagnesaemic tetany. I. Relationships between the magnesium content of blood and cerebrospinal fluid in sheep [J]. *Dtsch Tierarztl Wschr*, 1972, 79: 55-61.
- [42] ALLSOP T, PAULI J. Responses to the lowering of magnesium and calcium concentrations in the cerebrospinal fluid of unanaesthetized sheep [J]. *Aust J Biol Sci* 1975, 28(6): 475-82.
- [43] REYNOLDS C K, BELL M C, SIMS M H. Changes in plasma, red blood cell and cerebrospinal fluid mineral concentrations in calves during magnesium depletion followed by repletion with rectally infused magnesium chloride [J]. *J Nutr*, 1984, 114(7): 1334-41.
- [44] GAIDIN S G, ZINCHENKO V P, TEPLOV I Y, et al. Epileptiform activity promotes decreasing of Ca<sup>2+</sup> conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg<sup>2+</sup>-free mode [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 158: 106224.
- [45] MOEYKKYNNEN T, UUSI-OUKARI M, HEIKKILAE J, et al. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABAA receptors [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(10): 2175-9.
- [46] KOMOROSKI R A. Biomedical applications of <sup>7</sup>Li NMR [J].

- Nmr Int Biomedicine, 2005, 18(2): 67-73.
- [47] LUO H, CHEVILLARD L, BELLIVIER F, et al. The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105480.
- [48] HU N, WANG C, ZHENG Y, et al. The role of the Wnt/ $\beta$ -catenin-Annexin A1 pathway in the process of sevoflurane-induced cognitive dysfunction [J]. *J Neurochem*, 2016, 137(2): 240-52.
- [49] TRAN K A, ZHANG X, PREDESCU D, et al. Endothelial  $\beta$ -catenin signaling is required for maintaining adult blood-brain barrier integrity and central nervous system homeostasis [J]. *Circ J*, 2016, 133(2): 177-86.
- [50] JOPE R S, JOHNSON G V. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3 [J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(2): 95-102.
- [51] RAMZI S, KAYATHIRI G, LUO H L, et al. Effect of long-term *in vitro* lithium exposure on mRNA levels of Claudin-3, CYPIA1, ABCG2 and GSTM3 genes in the hCMEC/D3 human brain endothelial cell line [J]. *Eur J Drug Metab Ph*, 2017, 42(6): 1013-7.
- [52] RAVIKUMAR B, SARKAR S, DAVIES J E, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(4): 1383-35.
- [53] SAWANT-POKAM P A, VAIL T J, METCALF C S, et al. Preventing neuronal edema increases network excitability after traumatic brain injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 6005-20.
- [54] HUI H, RAO W, ZHANG L, et al. Inhibition of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  cotransporter-1 attenuates traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis via regulation of Erk signaling [J]. *Neurochem Int*, 2016, 94: 23-31.
- [55] SONG S, LUO L, SUN B, et al. Roles of glial ion transporters in brain diseases [J]. *Glia*, 2020, 68(3): 472-94.
- [56] YU F, WANG Z, TCHANTCHOU F, et al. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotraum*, 2012, 29(2): 362-74.
- [57] YU F, WANG Z, TANAKA M, et al. Posttrauma cotreatment with lithium and valproate: reduction of lesion volume, attenuation of blood-brain barrier disruption, and improvement in motor coordination in mice with traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(3): 766-73.
- [58] ZAKERI M, AFSHARI K, GHAREDAGHI M H, et al. Lithium protects against spinal cord injury in rats: role of nitric oxide [J]. *J Neurol Surg Part A*, 2014, 75(06): 427-33.
- [59] HAINS B C, KLEIN J P, SAAB C Y, et al. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(26): 8881-92.
- [60] LIU J, WU Y. Electro-acupuncture-modulated miR-214 prevents neuronal apoptosis by targeting Bax and inhibits sodium channel Nav1.3 expression in rats after spinal cord injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1125-35.
- [61] HAINS, SAAB C Y, WAXMAN S G. Changes in electrophysiological properties and sodium channel Nav1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury [J]. *Brain*, 2005, 128(10): 2359-71.
- [62] JUNG G, LEE J, RHIM H, et al. An increase in voltage-gated sodium channel current elicits microglial activation followed inflammatory responses *in vitro* and *in vivo* after spinal cord injury [J]. *Glia*, 2013, 61(11): 1807-21.
- [63] WADA N, SHIMIZU T, SHIMIZU N, et al. Therapeutic effects of inhibition of brain-derived neurotrophic factor on voiding dysfunction in mice with spinal cord injury [J]. *Am J Physiol-Renal*, 2019, 317(5): 1305-10.
- [64] GAO D D, XU J W, QIN W B, et al. Cellular mechanism underlying hydrogen sulfide mediated epithelial  $\text{K}^+$  secretion in rat epididymis [J]. *Front Physiol*, 2019, 9: 1886.
- [65] BAKER D, PRYCE G, VISINTIN C, et al. Big conductance calcium-activated potassium channel openers control spasticity without sedation [J]. *Brit J Pharmacol*, 2017, 174(16): 2662-81.
- [66] REN Y, LI C, CHANG J, et al.  $\text{Hi1a}$  as a novel neuroprotective agent for ischemic stroke by inhibition of acid-sensing ion channel 1a [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(2): 96-8.
- [67] LI W, LI R, ZHAO S, et al. Lithium posttreatment alleviates blood-brain barrier injury after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Neuroscience*, 2018, 383: 129-37.
- [68] MALAIYANDI L, SHARTHIVA H, BARAKAT A, et al. Using FluoZin-3 and fura-2 to monitor acute accumulation of free intracellular Cd in a pancreatic beta cell line [J]. *Biometals*, 2019, 32(6): 951-64.
- [69] ZONG P, LIN Q, FENG J, et al. A systemic review of the integral role of TRPM2 in ischemic stroke: from upstream risk factors to ultimate neuronal death [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 491.
- [70] SUN H S, HORGEN F D, ROMO D, et al. Waixenicin A, a marine-derived TRPM7 inhibitor: a promising CNS drug lead [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1519-24.
- [71] CHEN W, XU B, XIAO A, et al. TRPM7 inhibitor carvacrol protects brain from neonatal hypoxic-ischemic injury [J]. *Mol Brain*, 2015, 8(1): 11.
- [72] MASIULIS S, DESAI R, UCHANSKI T, et al. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology [J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 454-9.
- [73] VANOYE C, DESAI R, JI Z, et al. High-throughput evaluation of epilepsy-associated KCNQ2 variants reveals functional and pharmacological heterogeneity [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(5): e156314.